

**Бурова  
Наталья Александровна**

**ОСТРЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО  
ТАЗА. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,  
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ.**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Волгоград 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Жаркин  
Николай Александрович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Пестрикова  
Татьяна Юрьевна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Дубровина  
Светлана Олеговна**

Доктор медицинских наук, руководитель гинекологического отделения восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ипатова  
Марина Владимировна**

**Ведущая организация** государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; на сайте [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д 208.008.10 доктор медицинских наук,  
Профессор

**Селихова Марина Сергеевна**

**Актуальность темы исследования.** Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают оставаться лидирующей гинекологической патологией среди женщин с частотой встречаемости до 50-60% [J. Ross et al., 2014; Прилепская В.Н., Сехин С.В., 2015; Радзинский В. Е., Петров Ю.А., 2017; Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А., 2018]. В большинстве случаев ВЗОМТ возникают в фертильном возрасте, нарушают не только репродуктивную функцию, но и деятельность других систем организма [Сулима А.Н., Яковчук Е.К., 2016; O'Donoghue M.L. et al., 2016; Баранов И.И., Кукарская И.И. и др., 2018; Савельева Г. М., Серов В. Н., Сухих Г.Т., 2019].

В Российской Федерации женщины с ВЗОМТ составляют 60-65% от общего числа пациенток, обратившихся в женскую консультацию, а острый период воспаления в половых органах в 30-40% случаев требует госпитализации в гинекологические стационары [Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., 2018; Статистический сборник 2018. Москва, 2019]. Показатель заболеваемости ВЗОМТ за первое десятилетие XXI века возрос у пациенток 18-30 лет в 1,5 раза. Экономические затраты на диагностику и лечение острых ВЗОМТ достигают 50-60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению [Леваков С.А., Павлова С.А. и др., 2010; Зароченцева Н.В., 2013].

В литературных источниках имеются данные, свидетельствующие о возрастании частоты эндокринопатий, сердечно-сосудистых заболеваний, колоректального рака у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ [Chappell С. А., 2012; Юрасов И.В., 2014; Voeddinghaus J., 2017], а частота рака яичников и эндометрия повышается почти в 3 раза [Lin H. W., 2011].

В современных условиях клиника течения воспалений изменилась: увеличилась частота стертых форм заболевания с периодами обострения, что, несомненно, создает значительные трудности диагностики воспалительного процесса и способствует недостаточно высокой эффективности рутинных методов лечения [Бирючкова О.А., Виноградова О.П. и др., 2014; Волкова Е. Ю., 2014; Сенчукова С.Р., Пичигина А.К., Молодых О.П., 2018]. Это непосредственно оказывает влияние на возникновение бесплодия, внематочной беременности, невынашивания беременности, снижает овариальный резерв, способствуя неудачным попыткам ЭКО, оказывает негативное влияние на здоровье женщин в целом [Sweet, R.L., 2012; Сухих Г. Т., Шуршалина А.В., 2013; Уткин Е.В., Кулавский В.А., 2015].

**Степень разработанности темы.** Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последнее десятилетие в диагностике и лечении ВЗОМТ, их результаты нельзя признать высокоэффективными, поскольку нередко не удается предотвратить хронизацию процесса, обуславливающую низкий репродуктивный потенциал, а также предотвратить органоуносящие операции при прогрессировании заболевания [Menard J.P., 2011; Базина, М. И., 2013; Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С., 2016].

Согласно многочисленным литературным данным пусковым этиологическим моментом в развитии ВЗОМТ является микробный сочетанный фактор, который в силу эволюционных процессов в виде антибиотикорезистентности реализует свои вирулентные свойства нарушением локального и системного противомикробного иммунитета [Vohbot, J.M., 2011; Порубова Я. П., 2014; Дубровина С.О., 2017; Атанесян Э.Г., Пенжоян Г.А., Андреева М.Д. и др., 2018].

Изменение иммунного статуса макроорганизма, ухудшение микроциркуляции и перфузии в воспалительном очаге способствуют росту соединительной ткани. В результате развивается спайкообразование, которое не только нарушает архитектуру малого таза, но и способствует поддержанию воспалительного процесса за счет персистенции частиц бактерий, вирусов и антигенных комплексов [Серов В. Н., Сухих Г.Т., 2014; Баранов И.И., Кукарская И.И. и др., 2019]. Наличие воспаления в органах малого таза сопровождается нарушением не только детородной и менструальной функции, но и снижением качества жизни, в связи с изменением психовегетативных реакций и наличием стойкого болевого синдрома, что снижает адаптационные возможности организма [Авраменко Н.В., 2014; Тетелютина Ф.К., 2015]. Воспалительный процесс в половых органах приводит к нарушению рецепторного профиля эндометрия, а именно снижению количества функционально полноценных рецепторов, определяющих нормальную эндометриальную трансформацию, необходимую для успешной имплантации и наступления беременности [Базина М. И., 2013; Evans-Hoeker E. A., Young S. L., 2014; Герилович Л.А., 2015].

В настоящее время в патогенезе различных заболеваний с воспалительным компонентом значительную роль отводят эндотелиальной дисфункции (ЭД). Проведенные исследования сформировали представление о сосудистом эндотелии как об активной метаболической системе, модулирующей тонус сосудов и регулирующей воспалительные и репаративные процессы в ответ на локальное повреждение [Мельникова Ю. С., Макарова Т. П., 2015; Воробьева, Е.Н., Воробьев, Р.И. и др., 2016; Дунаевская С.С., Винник Ю.С., 2017]. В условиях острого воспалительного стресса происходит оксидативный "взрыв" с повреждением стенки эндотелия и развитием дистонии сосудов, усугубляющих воспалительные изменения в тканях [Джиджихия К.М., Синявцева В.К. и др., 2013; Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., 2015; Рахметов Н.Р., Рахметова К.У. и др., 2016]. В доступной нам научной литературе отсутствуют исследования, посвященные оценке маркеров ЭД при ВЗОМТ, однако стойкие нарушения перфузии тканей внутренних половых органов при локальном воспалении сопровождаются изменением функции эндотелия сосудов, что позволяет рассматривать ЭД как универсальное проявление воспалительного процесса [Герилович Л.А., Базина М.И., 2013; Юсупова У.М., Аюпова Ф.М., 2014; Kitaya K., Tada Y., Hayashi T. et al., 2014; Позднякова А.А., Володина М.А., 2016; Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А. и др., 2017]. Все это способствует «затягиванию» разрешения воспаления в половых органах и его переходу в хроническую стадию, что оказывает негативное влияние на здоровье женщин и остается одной из главных причин нарушения фертильности.

Основу лечения острого периода ВЗОМТ составляет комплексная эмпирическая антибактериальная, противовоспалительная, инфузионная терапия, которая сопровождается высокой медикаментозной нагрузкой. Для ее снижения возможно использование физических факторов воздействия [Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Геворкян Г.А., 2016; Иванова Г.Е., 2016; Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А., 2018]. Однако традиционно технологии восстановительной медицины в основном используются на этапе отсроченной реабилитации на фоне уже стойкого психовегетативного дисбаланса и сформированного спаечного процесса [Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов

В.Н. и др., 2012; Gleicher N., Kim A., Michaeli T. et al., 2013; Борцвадзе, Ш. Н., 2013; Lebovitz O., Orvieto R., 2014; Тетелютина Ф.К., Копьева О.В., 2014; Сулима А.Н., Яковчук Е.К. и др., 2016; Гайдарова А.Х., Кульчицкая Д.Б. и др., 2014; Заходякина К.Ю., Иванов А.О., Богаченко С.М. и др., 2019], что на фоне хронизации воспаления не устраняет риск возникновения рецидивов.

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, внедрения новых методов диагностики и терапии ВЗОМТ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается не решенной. Все это диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с ОВЗОМТ, предусматривающей профилактику хронизации воспалительного процесса и сохранение специфических функций женского организма.

**Цель исследования:** разработать и внедрить комплексную систему мероприятий для улучшения репродуктивного здоровья пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на основе оптимизации лечения, предотвращающего переход острой стадии заболевания в хроническую и обеспечивающего профилактику рецидивов.

**Задачи исследования:**

1. Изучить современную структуру нозологических форм и особенности микробиоты внутренних половых органов у пациенток с ОВЗОМТ, госпитализированных в гинекологические стационары Волгоградского региона.
2. Оценить клиническое течение ОВЗОМТ в современных условиях.
3. Оценить динамику клеточного и гуморального иммунитета на фоне изменения активности воспалительного процесса в острый период ВЗОМТ.
4. Изучить особенности цитокинового профиля у пациенток в острый период заболевания и его влияние на функцию эндотелия.
5. Выявить особенности повреждения сосудистого эндотелия в динамике течения воспалительного процесса в органах малого таза у женщин.
6. Изучить состояние гемодинамики в органах малого таза на фоне изменения активности воспалительного процесса.
7. Определить состояние ЦНС и надсегментарного отдела ВНС в динамике воспалительного процесса в органах малого таза.
8. Обосновать целесообразность раннего использования преформированных физических лечебных факторов в комплексном лечении больных с ОВЗОМТ и уточнить их эффективность.
9. Изучить эффективность применения отдельных физических факторов на последовательных этапах лечения у женщин с острыми ВЗОМТ.
10. Разработать алгоритм лечения острых воспалительных заболеваний органов малого таза и профилактики их рецидивов с учетом выявленных патогенетических особенностей.

**Научная новизна работы.** Изучена структура, частота встречаемости и клинические особенности течения острых воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологические стационары г. Волгограда и Волгоградской области.

Впервые проведен многоцентровой мониторинг антибиотикорезистентности доминирующей флоры микробиоты цервикального канала и полости матки у больных с ОВЗОМТ в Волгоградском регионе. Обнаружено преобладание

метициллин-резистентной (MRSE) и бета-лактамаз продуцирующей (ESBL) условно-патогенной флоры, мало чувствительной к большинству антибактериальных препаратов, использующихся в общепринятой терапии.

Впервые выполнена оценка функции эндотелия у пациенток с ОБЗОМТ с определением вазоконстрикторных, вазодилатирующих, тромбо- и атромбогенных факторов, а также сосудодвигательной функции эндотелия. На основании полученных результатов данного раздела выявлено повреждение эндотелия у пациенток с ОБЗОМТ с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), характеризующейся стойкой вазоконстрикцией, тромбогенностью и нарушением целостности эндотелия. Обнаружено достоверное повышение в сыворотке крови уровней sICAM-1, NO и ЭТ-1, ФВ и ДЭК, а также снижение тромбомодулина.

Впервые у больных с ОБЗОМТ определены ультразвуковые признаки дисфункции эндотелия при использовании неинвазивного метода - манжеточной пробы на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии. Выявлено выраженное нарушение сосудодвигательной функции эндотелия с достоверным снижением эндотелийзависимой дилатации вплоть до отрицательных значений.

Сформирована новая модель патогенеза хронизации острых ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста с учетом микробиологических, иммунологических, эндотелиальных, микроциркуляторных нарушений и вегетативного дисбаланса.

С учетом новых данных патогенеза научно обоснован поэтапный алгоритм лечения пациенток с ОБЗОМТ и проведена оценка его клинической эффективности.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В проведенном исследовании показаны эволюционные изменения в клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин репродуктивного периода. Систематизированы представления об особенностях микробиоты половых органов и ее антибиотикочувствительности у женщин с ОБЗОМТ. Расширены и углублены представления о роли популяции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD4+/CD8+), фагоцитарной активности нейтрофилов (НСТ-тест), иммуноглобулинов А, G, М и цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , 2, 4, 6; TNF $\alpha$ ,) у больных с ОБЗОМТ. Полученные данные свидетельствуют о значимости изменений иммунитета в усилении в 3 раза синтеза эндотелием молекул адгезии -sICAM-1 вазоконстрикторных, вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (NO, ЭТ1, ФВ), с одновременным снижением в 2 раза уровня атромбогенного фактора тромбомодулина, постокклюзионной вазодилатации (ПОВД) в плечевой артерии (ПА) более чем на 10% и повышением количества десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в патогенетическом механизме ОБЗОМТ. Показано, что сбой в работе моноклонального слоя эндотелия сосудов приводит к нарушению макро- и микроциркуляции в воспалительно измененных тканях половых органов, что подтверждается ультразвуковыми и доплерометрическими данными (повышением PI в Ма в 3 раза, в Яа в 20 раз; IR в Ма в 10 раз в Яа в 15 раз и снижением S/D отношения в Ма и Яа в 2 раза). Это способствует спайкообразованию, которое, нарушая архитектуру малого таза, поддерживает и усугубляет болевой синдром, изменения психовегетативных реакций, а также

дисбаланс вегетативной и центральной нервной системы с преобладанием симпатикотонии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основе полученных новых данных этиологии и патогенеза, учитывающих антибиотикорезистентность и эндотелиальную дисфункцию разработан и внедрен алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ. Доказана эффективность усовершенствованного комплексного метода лечения с последовательным комбинированным использованием преформированных факторов воздействия в виде улучшения клинико-лабораторных показателей, иммунологического профиля, функции эндотелия, эхографических показателей, морфологического и иммуногистохимического строения эндометрия, а также психовегетативных реакций.

После завершения лечения по предложенному алгоритму наблюдалось улучшение клинического течения заболевания с более быстрым разрешением воспалительного процесса в 98,4% случаев. Кольпоскопическое исследование и цитологический скрининг выявил отсутствие маркеров хронического цервицита у всех обследованных. В микробиоте цервикального канала и полости матки пациенток обнаружено преобладание *Lactobacillus spp.* в концентрации более  $10^6$  КОЕ/мл.

Предложенный алгоритм лечения способствовал нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижению сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов, а также устранению ЭД в виде достоверного снижения уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1 и повышения количества тромбомодулина, увеличения ПОВД в ПА до 17%, снижения в 2 раза уровня ДЭК. Эхографические маркеры воспаления отсутствовали у 97,3% пациенток с достоверным снижением индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз. Отмечалось снижение в 15 раз выраженности болевого синдрома с улучшением амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма и нормализацией показателя симпато-вагусного соотношения у 89,4% в группе с усовершенствованным алгоритмом ведения, против 4,4 раза в группе сравнения, где нарушения ПЭПЛ с наличием болевого синдрома и высоко частотным альфа-ритмом по данным ЭЭГ сохранялись у 25% пациенток. Это сопровождалось нормализацией показателя симпато-вагусного соотношения. Морфологический и иммуногистохимический анализ эндометрия у пациенток в группе усовершенствованного лечения выявил отсутствие признаков активного воспаления (CD3, CD56, CD138) и повышение LIF, что свидетельствовало о восстановлении рецептивности эндометрия. Значительное улучшение кровоснабжения и морфофункционального состояния тканей половых органов способствовало более частому наступлению беременности у пациенток, получавших усовершенствованное лечение (93,7% обследованных), против 52,7% в группе с общепринятой терапией. Беременности у пациенток, получивших усовершенствованное лечение, характеризовались благоприятным течением в 90% случаев и закончились родами в доношенный срок через естественные родовые пути без осложнений у 93,4% женщин. Полученные результаты внедрения усовершенствованного алгоритма ведения женщин с ОВЗОМТ свидетельствуют о сокращении числа рецидивов до 2,4%, против 12,3% в группе сравнения. Предложен способ лечения подострых и хронических

неспецифических цервицитов нерожавшим женщинам, включающий курс лазерного фотофореза с применением бальнеологического средства «Эльтон»-гель, (Патент на изобретение № 2495689 от 20.10.2013 г.).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Эволюция развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин характеризуется изменениями в клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте, сопровождающимися развитием стойкой дисфункции эндотелия.
2. Эволюция этиологического фактора и выявленные патогенетические особенности острого воспаления объясняют то обстоятельство, что общепринятая лекарственная терапия не устраняет повреждающего действия инфекта на иммунную систему и сосудистый эндотелий, способствующего формированию условий для хронизации воспаления с рецидивным течением.
3. Оптимизация антибиотикотерапии и раннее применение преформированных физических факторов воздействия в лечении пациенток с ОВЗОМТ обеспечивает воздействие на иммунологические, эндотелиальные, гемодинамические и психовегетативные звенья патогенеза развития воспаления и может способствовать профилактике хронизации.
4. Усовершенствованный этапный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ позволяет повысить эффективность терапии, уменьшить число рецидивов и существенно улучшить их репродуктивную функцию.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

**Степень достоверности.** Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность полученных результатов научной работы, обоснование выводов, предложенных рекомендаций основываются на достаточном числе наблюдений. Были использованы рекомендуемые для научных работ статистические методики и прикладные статистические пакеты программ с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

**Апробация результатов.** Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: XV Поволжская научно-практическая конференция «Дискуссионные вопросы и инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Волгоград, 2013 г.); III Общероссийская конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии» (Москва, 2013 год); Региональная научно-практическая конференция «Пути сохранения здоровья

матери и ребенка» (Волгоград, 2014 г.); XVI Поволжская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров «Проблемы сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2014 г.); VII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2014 г.); XVII Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2015 г.); Региональная научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем» (Волгоград, 2015 г.); VIII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2015 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2015); IX Общероссийский научно-практический семинар Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии (Сочи, 2016 г.); XVIII Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2016 г.); Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2017г.); Региональная научно-практическая конференция "Традиции и инновации в сохранении репродуктивного здоровья женщин" (Волгоград, 2017 г.); 20-я Поволжская международная конференция: «Сохранение здоровья матери и ребенка: приоритетные направления» (Волгоград, 2018г.); III Международная конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 3-5 октября, 2018); 21-я Поволжская региональная конференция: «Сохранение здоровья матери и ребенка: приоритетные направления» (Волгоград, 2019г.); Региональная научно-практическая конференция «Репродуктивная гинекология» (Волгоград, 2019г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женщин в XXI веке» (г. Волгоград 2019г.); XIII Межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» (Волгоград, 2019 г.); Всероссийская конференция «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2019 г.)

**Личное участие автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Диссертантом лично выполнен ретроспективный анализ историй болезни, составление анкет и индивидуальных карт пациенток, поступивших на лечение в гинекологические отделения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии ВолгГМУ. Результаты клиничко-лабораторных, иммунологических, ультразвуковых, морфологических, иммуногистохимических показателей, а также функции эндотелия были проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Автором лично выполнялся забор материала для бактериологического, морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия. Автор участвовал в проведении мониторинга за антибиотикорезистентностью выявленной флоры из половых путей у обследованных пациенток. Статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи научной работы,

освещение результатов диссертации в научных публикациях и в виде докладов на конференциях осуществлялись диссертантом лично.

### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Положительные результаты проведенных исследований позволили использовать предложенный усовершенствованный алгоритм лечения пациенток с ОВЗОМТ в работе следующих лечебных учреждений г. Волгограда: ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», гинекологическое отделение; ГУЗ «Клиническая больница №5», гинекологическое отделение; ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение; ГУЗ «Клинический родильный дом №2», женская консультация; ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова». Материалы работы используются в учебном процессе и программах обучения в ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, опубликованы методические рекомендации для врачей – 1 шт.

**Публикации.** Результаты исследования представлены в 41 научной работе, из них 15 статей в научных изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ и рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (3 из базы данных SCOPUS), в том числе 1 работа в зарубежной печати, методические рекомендации в соавторстве (1 шт.), зарегистрирован 1 патент на изобретение

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 295 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 рисунками, 71 таблицей. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 356 источников, из них 85 – зарубежных и 271 – отечественных.

**Методология и методы исследования.** Для достижения поставленной цели было проведено исследование на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор - к.м.н., доцент В.В. Шкарин, президент - академик РАН В.И. Петров; зав. кафедрой д.м.н., профессор Н.А. Жаркин): ГБУЗ «ВОКБ №1» г. Волгограда (главный врач, к.м.н Н.Э. Кушнирук); ГБУЗ «ГКБ №7» г. Волгограда (главный врач Н.А. Панина); ГБУЗ «ГКБСМП №25» г. Волгограда (главный врач Н.В. Ляхова); ГБУЗ «КБ №5» г. Волгограда (главный врач К.П. Позднышев), а также в ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова»» г. Волгограда (главный врач к.м.н. Т.А. Селезнева) в период с 2009 по 2018 годы.

На первом этапе нами проведен анализ 1465 историй болезни женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза, находившихся на стационарном лечении в указанных стационарах, с целью изучения заболеваемости, активности и исходов (хронизация, реконвалесценция) ВЗОМТ в период с 2009 по 2015 гг. Протокол исследования включал данные клинического течения заболевания (показатели интоксикационного синдрома, наличие и интенсивность болей, нарушения менструальной функции, характера выделений из половых путей, данные бимануального исследования). Изучались данные УЗИ органов малого таза и лабораторных исследований, подтверждающие наличие воспаления в половых органах, а также информацию об оперативных

вмешательствах (лапаротомии, лапароскопии) и результаты гистологических исследований.

На втором и третьем этапе (с 2015 по 2018 год) проведено открытое сравнительное контролируемое рандомизированное (метод стратификационной (последовательной) рандомизации) проспективное клиническое обследование 485 женщин в возрасте 18-44 лет. Клиническая группа исследования включала 50 здоровых женщин репродуктивного периода, обратившихся в ГБУЗ «ВОКБ №1» и в ООО «Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова»» для профилактического осмотра и подбора метода контрацепции. Остальные 435 пациенток репродуктивного периода с ОВЗОМТ, находящихся в стационарных условиях по поводу острого или обострения хронического метроэндометрита и сальпингоофорита, были разделены на две группы: группу сравнения -180 пациенток и основную - 255 пациенток.

Для выполнения поставленной цели и задач использовали многофакторный комплексный подход (рис. 1). Клинико-лабораторные методы включали оценку интенсивности боли с помощью адаптированного варианта Мак-Гилловского болевого опросника (McGill Pain Questionnaire, MPQ), выявление тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), оценку степени тревожности с помощью теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина, исследование клинического анализа крови, мочи, коагулограммы, биохимических показателей крови с определением С-реактивного белка. Микробиологические и вирусологические исследования включали микроскопическое исследование мазка из влагалища, бактериологическое исследование содержимого влагалища, цервикального канала и полости матки с определением чувствительности высеянной патогенной флоры к антибиотикам, а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex I+II* (ВПГ I+II), вирус папилломы человека (ВПЧ), Digene- тест на ВПЧ. Оценка факторов клеточного и гуморального иммунитета проводилась с помощью определения CD3+(Т-лимфоцитов), CD4+(Т-хелперов/индукторов), CD8+ (Т-супрессоров) с вычислением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) и фагоцитарной активности нейтрофилов по НСТ-тесту методом проточной лазерной цитофлуорометрии (FACS Calibur (BD, США), иммуноглобулинов А, G, М иммунотурбидиметрическим методом с реактивами фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) антигенспецифическим методом, сывороточных уровней цитокинов - ИЛ 1 $\beta$ , 2, 4, 6; TNF $\alpha$  конкурентным иммуноферментным анализом набором реагентов «Вектор-БЕСТ» (Россия). Выполнялось морфологическое исследование эндометрия, полученного при Pipelle-биопсии с иммуногистохимическим исследованием с определением плазмоцитов (CD138), Т-лимфоцитов (CD3), NK-клеток (CD56) и концентрации лейкемия-ингибирующего фактора (LIF). Все антитела производства фирмы «Dako» с системой визуализации - En Vision (Дания). Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование внутренних половых органов и доплерометрию с определением пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI) и систоло-диастолического отношения (S/D), оценку состояния ВНС методом определения variability сердечного ритма (BCP) по кардио-интервалографии (КИГ) на

программно-аппаратном комплексе «Поли-Спектр» («Нейрософт», РФ). Состояние ЦНС определялось методом электроэнцефалографии (ЭЭГ) с оценкой частотно-амплитудных показателей альфа-ритма, бета-ритма и тета-колебаний программно-аппаратным комплексом «Нейрон-спектр» («Нейрософт», РФ). Проводилась кольпоскопическая оценка шейки матки с цитологическим исследованием соскобов из экто- и эндоцервикса. Кроме того, изучалась функция эндотелия по маркерам функциональной активности сосудистой стенки: iNOS-ингибируемая эндотелиальная NO синтаза, метаболит оксида азота (NO) Эндотелин 1 (ЭТ1), молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), тромбомодулин, фактор Виллебранда (ФВ) с помощью тест-системы Cloud-Clone Corp (Китай), «Biomedica» (Австрия), Siemens Healthare Diagnostics (Германия), «RnD Systems» (Англия), «Bender MedSystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе «MD-6000» («Meredith Diagnostics», Великобритания, 2008г.). Подсчет десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) проводили под микроскопом в камере Горяева (не менее двух измерений). Выполнялась Манжеточная проба на эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии по Celermajer D.S. et al.

Всем больным при поступлении в стационар проводилась комплексная инфузионная, антибактериальная, противопаразитарная, противовоспалительная терапия, согласно клиническим рекомендациям [Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014] и приказу МЗ РФ № 532н. Пациенткам группы сравнения на 4-5 сутки от начала медикаментозного лечения назначалась физиотерапия в виде 5-7 процедур ВЛОК или УФО-крови. В основной группе лечение проводилось по разработанному алгоритму с назначением ФТЛ по оригинальным методикам со 2-го дня комплексной терапии.

На четвертом этапе была проведена клиническая оценка эффективности усовершенствованного алгоритма лечения у пациенток с ОВЗОМТ. Наблюдение за пациентками проводилось в течение 6-ти и 12-ти месяцев после проведенного лечения.

Все обследованные были сопоставимы по социально-биологическим характеристикам, структуре и тяжести воспалительных проявлений. В соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года) все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала, обработку данных. Перед началом исследования было получено разрешение регионального исследовательского этического комитета Волгоградской области (протокол № 211-2015 от 17.03.2015 года).

Репрезентативность объекта исследования определялась критериями включения и исключения. *Критерии включения в исследование:* возраст репродуктивного периода (от 18 до 44 лет); наличие клинико-лабораторных проявлений острого воспаления в органах малого таза (не осложненные формы); информированное согласие пациентки на участие в проводимом исследовании. *Критерии исключения:* возраст менее 18 лет и старше 44 лет; наличие осложненных форм острого воспаления в органах малого таза (тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит); тяжелые формы экстрагенитальной патологии (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые формы эндокринопатий, почечная и печеночная недостаточность, острый воспалительный процесс экстрагенитальной локализации); доброкачественные и

злокачественные опухоли любой локализации; генитальный и экстрагенитальный эндометриоз; отказ пациентки принимать участие в исследовании.

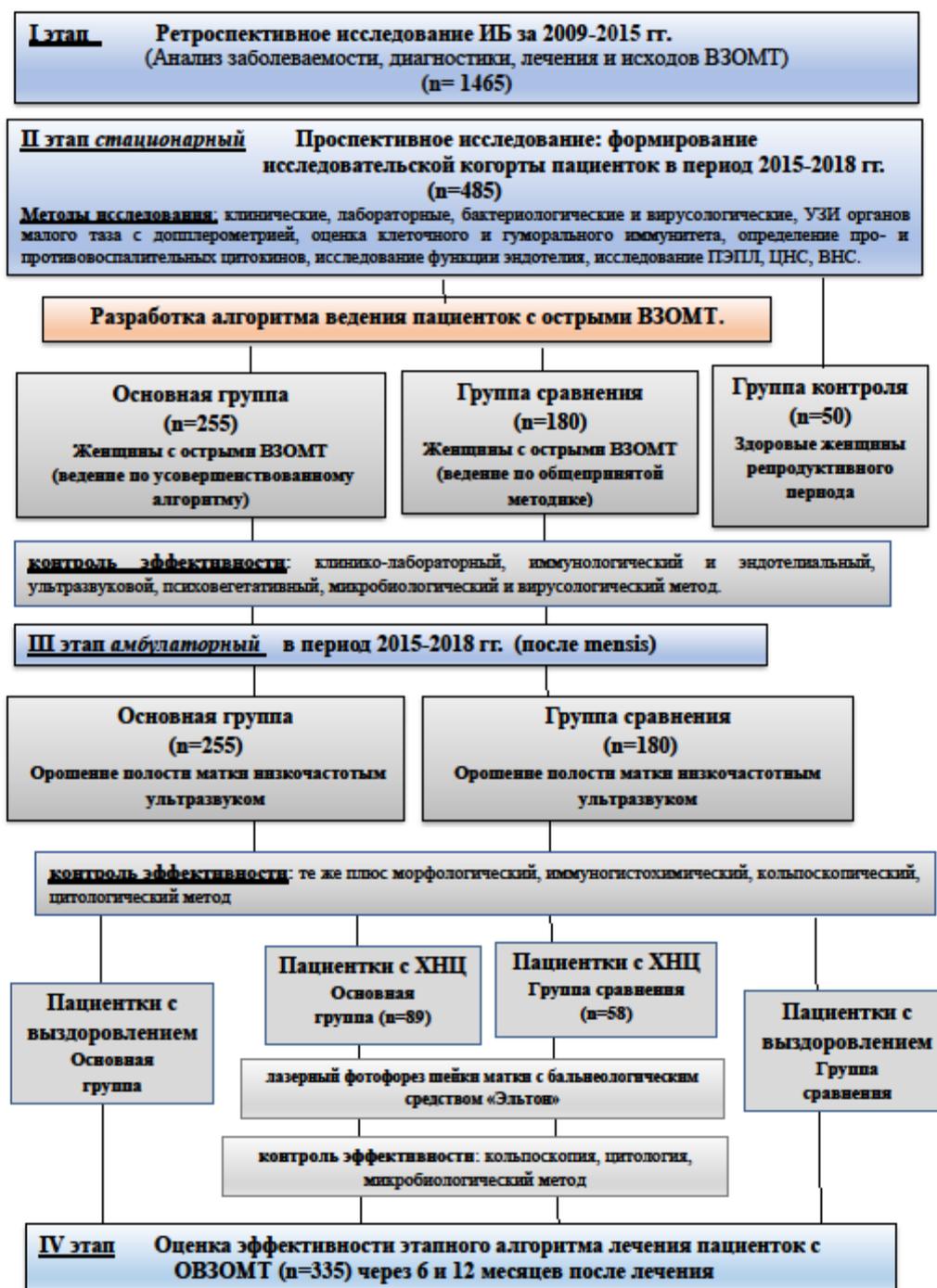


Рисунок 1. Дизайн исследования

**Методы статистического анализа.** Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и ошибки среднего (m), данные представлялись в формате  $M \pm m$ . Совокупности

количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) в формате Me[Q1;Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, с использованием поправки Йейтса. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента (в случае нормально распределенных данных) и W-критерий Уилкоксона (при отсутствии нормального распределения полученных данных). Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности, использовался тест МакНемара. Различия рассчитываемых показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовались показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Результаты исследования и их обсуждение.

*I этап исследования.* Ретроспективный анализ 1465 историй болезни женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза, находившихся на стационарном лечении в период с 2009 по 2015 гг., выявил сальпингит и оофорит у 521 (35,6%), эндометрит – у 658 (44,9%), сочетание сальпингоофорита с эндометритом – у 286 (19,5%) обследованных. Обострение воспалительного процесса в органах малого таза отмечалось у 1098 (74,9%) пациенток, тогда как впервые возникшая воспалительная реакция отмечена лишь у 367 (25,1%) женщин. Средний возраст пациенток составил  $31 \pm 5,2$  лет. Половой дебют в раннем пубертатном периоде (13-16 лет) имел место у 712 (48,6%) женщин. Артифициальные аборты отмечались у каждой 3-й обследованной – 624 (42,6%), ранние потери беременности выявлены у каждой 2-й пациентки – 734 (50,1%), а роды были отмечены у 516 (35,2%) женщин, что свидетельствовало о низкой реализации репродуктивного потенциала ( $p < 0,001$ ).

Оценка степени тяжести заболевания проводилась на основании общего состояния больных, характера жалоб, данных температурной реакции, осмотра шейки матки в зеркалах, бимануального исследования, лабораторных и инструментальных данных, которые подтверждали наличие ВЗОМТ, хотя не всегда достаточно точно отражали нозологическую форму. Более детальное изучение показало, что во всех случаях сальпингоофорита (521 пациентка)

имелось сочетание с эндометритом. Общее состояние большинства обследованных характеризовалось интоксикационным синдромом с температурной реакцией до  $38\pm 0,6^{\circ}\text{C}$  у 723 (49,4%) и субфебрилитетом у 742 (50,6%) обследованных, а также тахикардией и асимметрией АД в пределах 20-30 мм.рт.ст., что указывало на сосудистую дистонию. При пальпации живота отмечалась локальная болезненность в нижних отделах над лоном и на стороне пораженных придатков матки. Симптомы раздражения брюшины были выявлены у 5(0,3%) больных. Проведение бимануального исследования практически во всех случаях отмечало болезненность матки, а у 1218 (83,14%) пациенток её увеличение. Данные УЗИ подтверждали результаты бимануального исследования и свидетельствовали о наличии у пациенток эндометрита, при этом у 332 (50,5%) пациенток отмечалось увеличение придатков матки, а у 62 (9,4%) определено наличие гидросальпинкса. Частота эндометрита у пациенток с диагнозом сальпингоофорит оказалась достоверно выше по сравнению с первоначальными данными и была выявлена в 100% случаев ( $p < 0,001$ ). Детальный анализ в группе пациенток с эндометритом показал, что частота сальпингоофорита фактически встречалась у них в 4,9 раз чаще по сравнению с направительным диагнозом. В целом сочетание сальпингоофорита и эндометрита имело место в 1398 случаях, что в 4,9 раза больше по отношению к первоначальным данным. По наличию жалоб на патологические выделения и результатам бактериоскопии влагалищных мазков следует, что у всех 1465 пациенток имел место воспалительный процесс во влагалище и шейке матки. Таким образом, эндометрит имел место во всех случаях острого (или обострения хронического) сальпингита и оофорита.

У всех больных при поступлении в периферической крови количество гемоглобина было в пределах  $108\pm 6,4$  г/л, число лейкоцитов составило  $12,4\pm 3,7 \times 10^9$  с увеличением количества палочкоядерных форм ( $12\pm 2,8\%$ ), число сегментоядерных нейтрофилов составило  $62\pm 1,3\%$ . Юные формы нейтрофилов отмечены у 5-ти больных с сочетанием сальпингоофорита и эндометрита. Скорость оседания эритроцитов повышалась до  $15,1\pm 0,6$  мм/ч. С-реактивный белок был положительным у всех обследованных больных. В общих анализах мочи обнаружен белок не более 0,066 % у 394 (26,9 %) больных. Пиурия до 13-15 лейкоцитов в поле зрения обнаружена у 3-х (0,2%) больных с сочетанием сальпингоофорита и эндометрита. На основании общего состояния больных, характера жалоб, температурной реакции, осмотра шейки матки в зеркалах, бимануального исследования, лабораторных и инструментальных данных определялась степень тяжести заболевания. Так, легкая степень имела место у 420 (28,7%) больных, средняя степень тяжести заболевания выявлялась у 682 (46,6%) пациенток. Состояние при поступлении как тяжелое было расценено у 363 (24,8%) больных.

По данным бактериологических посевов из цервикального канала в структуре возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин в микст инфекции преобладали условные патогены (84,8%): кишечная палочка, энтерококки и стафилококковая флора (рис.2). Всем пациенткам при поступлении назначалось комплексное лечение, включающее инфузионную, противовоспалительную, а также антибактериальную и противопаразитарную терапию. Антибактериальная терапия была эмпирической и состояла из

комбинации цефалоспоринов с аминогликозидами в 943 случаях, ингибиторзащищенных пеницилинов в 112 случаях, фторхинолонов у 386 женщин, тетрациклинов в 32 случаях, карбопенемов у 4-х пациенток.

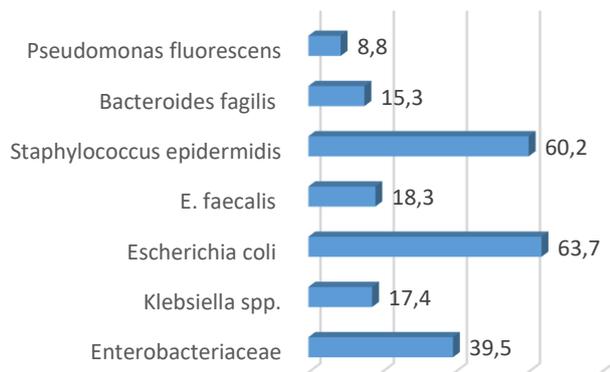


Рисунок 2 Возбудители ОВЗОМТ у обследованных пациенток в %.

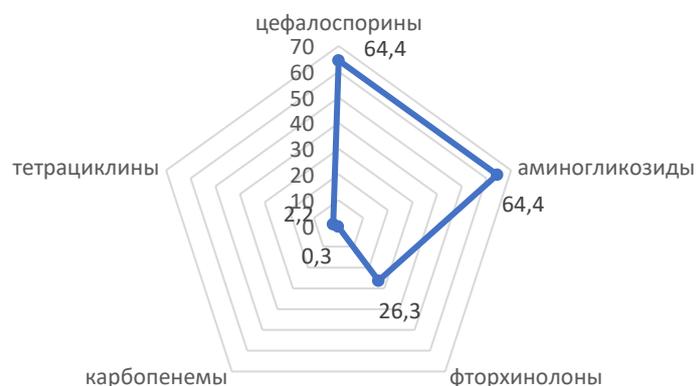


Рисунок 3 Структура antimicrobial терапии у пациенток с ОВЗОМТ в %

В структуре antimicrobial терапии преобладали цефалоспорины и аминогликозиды (рис. 3). Это связано с тем, что данные группы препаратов перекрывают большую часть спектра чувствительности доминирующих в структуре ВЗОМТ микроорганизмов и включены как в международные, так и общероссийские рекомендации по antimicrobial терапии [Гомберг, М. А., 2013; Козлов Р.С., 2014; Varad D. H., Yu Y., Kushnir V. A. et al., 2014].

Улучшение состояния у большинства пациенток (75,9%) происходило ко 2-м суткам от начала лечения. У 24,1% женщин клиническое улучшение отмечалось к 4-м, 5-м суткам от начала терапии на фоне смены антибактериального препарата или выполнения хирургического лечения. Продолжительность использования antimicrobial терапии составила у 856 (58,4%) пациенток 10 суток и более, а у 609 (41,6%) - от 7 до 10 суток. Несмотря на достигнутое клиническое улучшение у всех больных применение вышеуказанных групп антибактериальных препаратов было эффективным только в 36,5% случаев ( $p < 0,001$ ). В остальных 63,5% случаях antimicrobial терапия была мало активна против основных выявленных возбудителей ВЗОМТ, что выражалось в сохранении их контаминации более  $10^3$  степени КОЕ/мл. Лишь у половины пациенток (49,96%) в комплексном лечении использовалась физиотерапия. Физические факторы воздействия были назначены для достижения обезболивающего, противовоспалительного и рассасывающего эффектов, а также с иммуномодулирующей целью. Их спектр включал: КВЧ - терапию, электрофорез лекарственных веществ синусоидальными модулированными токами, ультразвуковую терапию, ВЛОК-терапию, УФО-крови. Однако применялись они не ранее 4-5-х суток от начала медикаментозной терапии в количестве не более 5-7 процедур. Средний срок пребывания в стационаре больных, степень тяжести заболевания у которых была определена как легкая, составил  $7,28 \pm 2,3$  дня; средней степени тяжести -  $11,15 \pm 3,1$  дня; тяжелой степени -  $13,85 \pm 2,9$  дня. В течение года после лечения рецидив острого эпизода ВЗОМТ отмечался у 429 (29,9%), что потребовало повторной

госпитализации. Беременность наступила всего лишь у 108(13,9%) из 776 планировавших ее женщин, причем в подавляющем большинстве случаев 95(87,9%) методом ЭКО. При этом у 9(8,3%) пациенток отмечалась внематочная беременность.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что течение ВЗОМТ у женщин характеризовалось преобладанием стертых форм с эпизодами обострения и среднетяжелым течением. Назначаемая антибактериальная терапия носила эмпирический характер и не всегда полностью перекрывала микробный спектр. Все это объясняет необходимость повторных госпитализаций почти в 25% случаев и указывает на хронизацию воспалительного процесса.

II этап исследования. В проведенной нами проспективной части исследования по данным анамнеза была подтверждена роль социальных факторов, в частности, репродуктивного поведения в причинах развития ВЗОМТ. Обнаружено раннее начало половой жизни и наличие нескольких половых партнеров у 49,4% пациенток. Из экстрагенитальной патологии наиболее часто встречалась ЖДА - 42,5%, заболевания ЖКТ - 44,9% и патология мочевыделительной системы - 34,2%, что обусловило низкий индекс здоровья данной выборки больных ( $\chi^2=6,25$ ,  $p<0,05$ ; ОШ 4,12 95%ДИ 1,94;6,34). Тем самым подтверждается обоснованность оценки этих сведений как факторов риска хронизации ВЗОМТ. Особое значение придавалось изучению репродуктивного анамнеза. Так, четверть пациенток с ОВЗОМТ не были заинтересованы и не имели беременность ( $p<0,05$ ). Наличие у них родов в анамнезе было достоверно ниже, а количество искусственных, самопроизвольных абортов и неразвивающейся беременности - достоверно выше ( $\chi =13.49$ ,  $p<0,001$ ; ОШ 6,65 95%ДИ 2,58;10,77). Частота кесарева сечения, послеродовых осложнений и осложнений в послеабортном периоде также были достоверно выше у пациенток с ОВЗОМТ ( $\chi^2=3,91$ ,  $p<0,001$ ; ОШ 4,51 95%ДИ 2,34;6,85). Более половины пациенток - 225 (51,7%) подвергались внутриматочным вмешательствам ( $\chi^2=4,5$ ,  $p<0,05$ ; ОШ 5,39 95%ДИ 3.05;7,86), что могло обусловить формирование хронических очагов инфекции во внутренних половых органах, нарушение функции яичников и бесплодие.

Оценка общего состояния и течения острого периода воспаления показала, что заболевание сопровождалось интоксикационным синдромом с клинико-лабораторным подтверждением воспалительной реакции организма. Общее состояние соответствовало средней тяжести с гипертермией ( $37,8\pm 0,3^\circ\text{C}$ ), асимметрией артериального давления  $20\pm 10,6$  мм.рт.ст., что характеризовало сосудистую дистонию. Локальная болезненность в нижних отделах живота и патологические выделения из половых путей отмечались у всех пациенток. И в группе сравнения, и в основной группе преобладали пациентки с обострением воспалительного процесса (свыше 89%), а не с впервые выявленным ( $p>0,05$ ). У всех обследованных обнаруживался умеренный лейкоцитоз ( $13,05\pm 3,0\times 10^9$ ) с палочкоядерным сдвигом ( $12,5\pm 3,1\%$ ), положительный маркер острофазного воспаления С-реактивный белок ( $10,8\pm 4,3$  мг/л), повышенный уровень фибриногена ( $6,2\pm 0,8$  г/л), а мочевого синдром имел место у четверти больных ( $p>0,05$ ).

Острый гнойный цервицит отмечался у 59,4% пациенток, бактериальный вагиноз был выявлен у 196(45,1%) больных ( $\chi^2=31.3$ ,  $p<0,001$ ; ОШ 19.7 95%ДИ

47;82.1), трихомонадный вагинит у 27(6,2%), а неспецифический вагинит у 239(54,9%) обследованных ( $\chi^2=17.2$ ,  $p<0,001$ ; ОШ 3,8 95%ДИ 1.96;7.52). Смешанная контаминация различными возбудителями с выделением более двух ассоциантов одновременно наблюдалось у большинства обследованных 354(81,4%) ( $\chi^2=150.6$ ,  $p<0,001$ ). Установлено, что непосредственной причиной острого периода ВЗОМТ у большинства пациенток (66,2%) были ассоциации *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* и *Eubacterium spp.*. Проведение скрининга ПЦР-диагностики ни в одном случае не обнаружило истинных (гонококки или хламидии) патогенов. Наличие ВПЧ в концентрации более  $10^3$ копий/эп.клеток отмечалось у 43 (38,7%) обследованных ( $\chi^2=11.58$ ,  $p<0,001$ ), а ВПГ обнаружен у 30 (24,4%) пациенток, ( $\chi^2=7.5$ ,  $p<0,05$ ), причем в 47,9% случаев наблюдалось сочетание бактериальной и вирусной флоры ( $\chi^2=41.8$ ,  $p<0,001$ ).

Учитывая характерный для современных условий полимикробный синергизм микроорганизмов в этиологии ВЗОМТ и недостаточную клиническую эффективность одних и тех же режимов антибактериальной терапии, выявленную ретроспективно на предыдущем этапе, нами был изучен уровень антибиотикорезистентности выявленных возбудителей воспаления (рис.4).

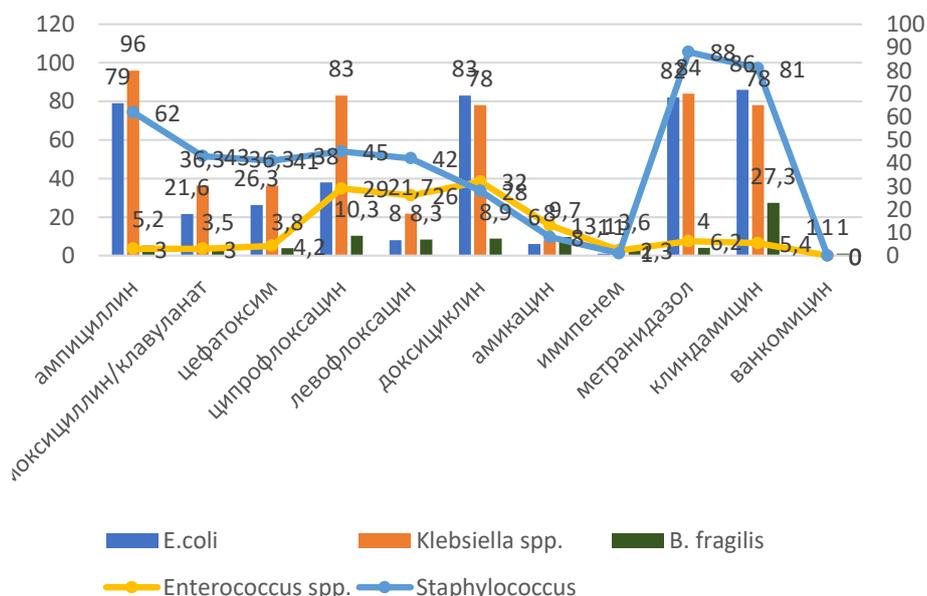


Рисунок 4. Резистентность выявленных доминирующих микроорганизмов к антибактериальным препаратам у пациенток с ВЗОМТ (%).

Было обнаружено, что большая часть (68%) штаммов энтеробактерий продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) а 43% стафилококков оказались метициллин-резистентны (MRSE), что обуславливало их высокий уровень устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином (82,35%). Определена высокая чувствительность выделенных доминирующих штаммов к аминогликозидам (86,9%) и левофлоксацину (77,3%), которые не являются антибактериальными препаратами выбора первой линии.

Состояние иммунологической реактивности характеризовалось достоверным угнетением Т-зависимых иммунных реакций в виде снижения в 2 раза абсолютного количества CD3+ и CD19+, увеличением в 1,5 раза количества CD4+ и CD8+ со снижением коэффициента CD4+/CD8+ в пределах  $1,13\pm 10,2$  против

2,07±0,2 (p<0,05) у здоровых женщин. Отмечалась селективная недостаточность количества В-клеток относительно данных здоровых обследованных (p<0,05). Кроме того, наблюдались изменения в гуморальном звене иммунитета, проявляющиеся снижением содержания IgG до 8,0±0,6 г/л на фоне гиперпродукции IgM (3,6±0,7 г/л) и IgA (5,3±0,3 г/л), а так же снижением фагоцитарной активности менее 60% по отношению к показателям здоровых женщин (p<0,05). Выявленные угнетения клеточных и гуморальных факторов защиты происходили на фоне роста в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-1β (95,8[77-218] пг/мл), TNFα (194[163-358 пг/мл]), ИЛ-2 (60,7[24-408] пг/мл) ИЛ-6 (86,3[52-501] пг/мл), ИЛ-4 (170 [115-420] пг/мл), а также ЦИК более чем в 3 раза по сравнению с показателями здоровых обследованных (84,4±2,1 МЕ/мл; 58,2±5,0 МЕ/мл) (p<0,001).

На фоне повышения медиаторов воспаления ИЛ-1β и TNFα у пациенток с острым ВЗОМТ в 3 раза повышался синтез эндотелием молекул адгезии -sICAM-1 (579±29,8 пг/мл) и более чем в 2 раза усиливался синтез вазоконстрикторных, вазодилатирующих субстанций и тромбогенных факторов (NO-12,3±0,35 мкмоль/л, ЭТ1 - 1,3±0,14 пг/мл, ФВ - 2,0±0,3 Ед/мл) (p<0,05). Одновременно в 2 раза снижался уровень атромбогенного фактора тромбомодулина (55,3±4,2 пг/мл) (p<0,001). Обнаруженные изменения способствуют появлению тромбогенности в эндотелии и нарушают его сосудодвигательную функцию. Это подтверждалось снижением вазодилатации в ответ на постокклюзионную пробу плечевой артерии (ПА) с реактивной гиперемией (РГ) более 10% вплоть до отрицательных значений (-5,6±0,8%), что характеризует парадоксальное сужение сосудов с усилением скорости кровотока. Процент прироста диаметра ПА у больных с ОВЗОМТ был в 4 раза ниже, чем у здоровых женщин (p<0,001) (таб.1). Наличие острой воспалительной реакции с выраженной интоксикацией и вазоконстрикцией способствовало повреждению стенки сосудов и обуславливало увеличение количества ДЭК в периферической крови в 3,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами (23,9±1,52×10<sup>5</sup>/л; 2,64±1,5×10<sup>5</sup>/л) (p<0,001).

Таблица 1. Показатели сосудодвигательной функции эндотелия у обследованных пациенток при поступлении

Показатели	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=255)	Контрольная группа (n=50)
Диаметр плечевой артерии, в мм	3,9±0,2	3,8±0,3	4,1±0,6
ПОВД, %	-5,4±0,7*	-5,8±0,8*	22,1±2,6
В кровотока в ПА, см/с	107,08±2,04*	104,06±2,08*	96,02±1,8
Vmax кровотока в ПА после РГ, см/с	129,9±4,6**	130,3±3,7**	104,2±3,8

\*p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группы; \*\*p<0,001 по сравнению с исходными значениями;

Нарушение кровотока во внутренних половых органах у пациенток с ОВЗОМТ подтверждалось ультразвуковыми и доплерометрическими данными. У всех пациенток эхографически выявлен эндометрит. У большей части из них (87,4%) обнаружено вовлечение в воспалительный процесс придатков матки, что подтверждалось изменениями гемодинамики в маточных и яичниковых артериях. Напряженная резистентность кровотока характеризовалась достоверным

повышением PI и IR в маточных артериях ( $11,9\pm 1,8$ ;  $8,9\pm 1,4$ ) в 6 раз, а в яичниковых артериях ( $12,1\pm 2,8$ ;  $8,2\pm 1,14$ ) более чем в 15 раз по сравнению с показателями здоровых женщин ( $p < 0,001$ ). При этом S/D отношение в Ма ( $4,6\pm 0,8$ ) и в Яа ( $2,1\pm 1,5$ ) снижалось в 2 раза по отношению к данным здоровых обследованных ( $p < 0,001$ ). Выявленные нами расстройства кровообращения при остром воспалении, обусловленные иммунологическими сдвигами и дисфункцией эндотелия, могут способствовать формированию спаек, которые нарушают архитектуру малого таза, поддерживают и усугубляют болевой синдром, изменяя психовегетативные реакции.

Оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ и опроснику MPQ у пациенток с ОВЗОМТ выявил его высокую активность (таб. 2), что объясняет высокий уровень тревоги по шкале HADS (рис. 3). Кроме того, выраженный болевой синдром способствовал изменению личностной и реактивной тревожности, которые более чем в 2 раза превышали значения здоровых женщин (рис. 4) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Интенсивность болевого синдрома в исследуемых группах по данным болевых опросников ( $M\pm m$ )

Показатели	Группа сравнения n = 180	Основная группа n = 255	P
ВАШ (мм)	$74,6\pm 7,1$	$75,2\pm 7,3$	$p > 0,05$
РИБ	$24,6\pm 1,4$	$25,1\pm 2,1$	$p > 0,05$
ЧВД	$12,4\pm 1,5$	$12,7\pm 1,7$	$p > 0,05$

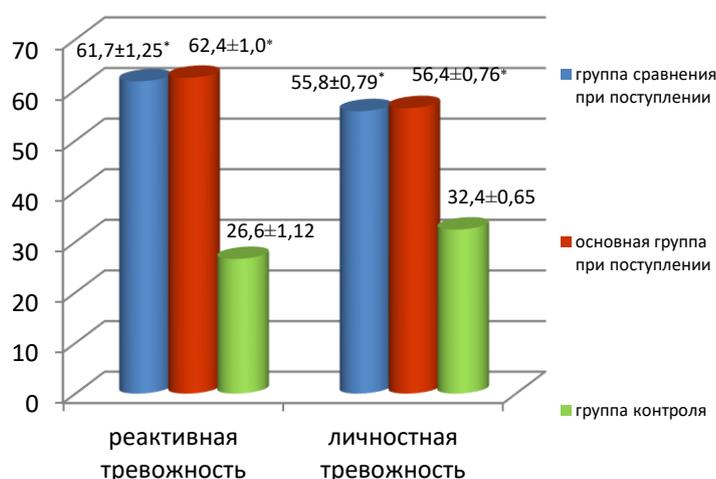
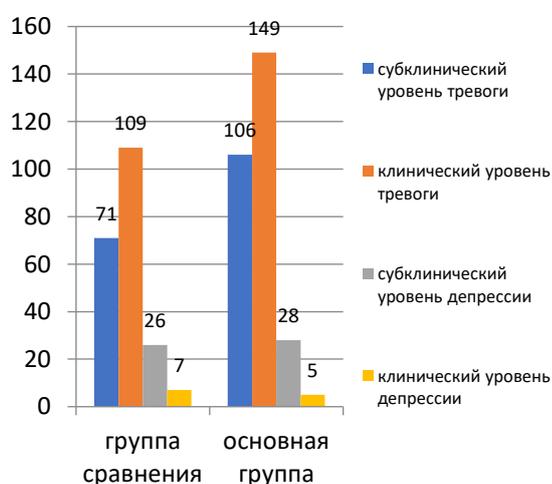


Рисунок 3. Распределение уровней тревоги и депрессии у обследованных пациенток при поступлении в стационар

Рисунок 4. Показатели личностной и реактивной тревожности в исследуемых группах. (\* $p < 0,001$  – контрольная группа от группы сравнения и группы контроля)

Наличие болевого и интоксикационного синдромов, сопровождающихся психосоматическими реакциями, обусловило снижение уровня социального функционирования и адаптационных возможностей организма. Это подтверждалось данными ЭЭГ, на которой более чем у 70% обследованных выявлялся высокоамплитудный низкочастотный альфа-ритм, склонный к гиперсинхронной активности ( $p < 0,001$ ). На фоне усиления бета-ритма и тета-активности появлялись медленные дельта-волны у 292 (67,1%). Исследование

ритмограмм выявило у 77% больных усиленное симпатическое влияние на модуляцию сердечного ритма ( $\chi^2=107.1$ ,  $p<0,001$ ; ОШ 41.2 95% ДИ 14.45;77.2) с увеличением в 1,6 раза количества медленных волн второго порядка (VLF) кардиоритма ( $39,65\pm 1,42\%$ )( $p<0,05$ ).

Выявленные нами изменения психовегетативной регуляции и нарушения функции стволово-диэнцефальных структур с преобладанием симпатикотонии свидетельствовали о дисбалансе вегетативной и центральной нервной системы. Ухудшение психоэмоционального состояния и угнетение протектирующего вегетативного регулирования в целом могут способствовать срыву адаптивных реакций и рецидивирующему течению ВЗОМТ.

Таким образом, развитие и течение ВЗОМТ на современном этапе подверглись эволюционному изменению. Достоверно реже инициатором острого эпизода воспаления является патогенная флора, в большинстве случаев имеет место ассоциации условных патогенов и вирусной флоры, обладающие устойчивой антибиотикорезистентностью. Несмотря на отсутствие в период обострения в полимикробных ассоциациях «чистых» патогенов, заболевание сопровождается интоксикационным синдромом с клинико-лабораторным подтверждением воспалительной реакции. На основании проведенного исследования патогенез ОВЗОМТ дополнен новыми знаниями, доказывающими наличие ЭД в патологических реакциях организма в ответ на воспаление в результате попадания во внутренние половые органы высоко вирулентной условно-патогенной флоры в различных вариантах ассоциаций. Эндотелиальная дисфункция, вызванная иммунологическим «взрывом», являясь общепатологической реакцией во всех органах и тканях, обуславливает нарушения функции в других системах организма, в первую очередь ЦНС и ВНС с формированием патологической функциональной системы, реализующейся на центральном и периферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами, образуя замкнутый «порочный круг», проявляющийся в хроническом рецидивирующем течении ВЗОМТ. Полученные результаты исследования позволяют предположить модель патогенеза хронизации ОВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста (рис. 5).

Анализ полученных данных явился основанием для разработки нами нового подхода к лечению больных с ОВЗОМТ, представленного в виде алгоритма. Алгоритм предусматривает комплексное этапное лечение, включающее усовершенствованное этиотропное воздействие в виде индивидуализации антибактериальной терапии с учетом региональных особенностей биотопа внутренних половых органов с ранним включением преформированных лечебных факторов, оказывающих влияние на сосудистый, иммунологический и психовегетативный компоненты воспалительного процесса. Комбинация лазерного и магнитного излучения в зоне, максимально приближенной к очагу воспаления, ритмического цветового воздействия на зрительный анализатор с последующим внутриматочным орошением растворами, озвученными низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ) и лазерной бальнеотерапией средством «Эльтон»-гель на шейку матки, обладают противовоспалительным, противомикробным, иммуномодулирующим, эндотелиопротекторным и антиоксидантным действием. Кроме того, эти методы обладают обезболивающим эффектом, что улучшает психоэмоциональный профиль личности (рис.6).

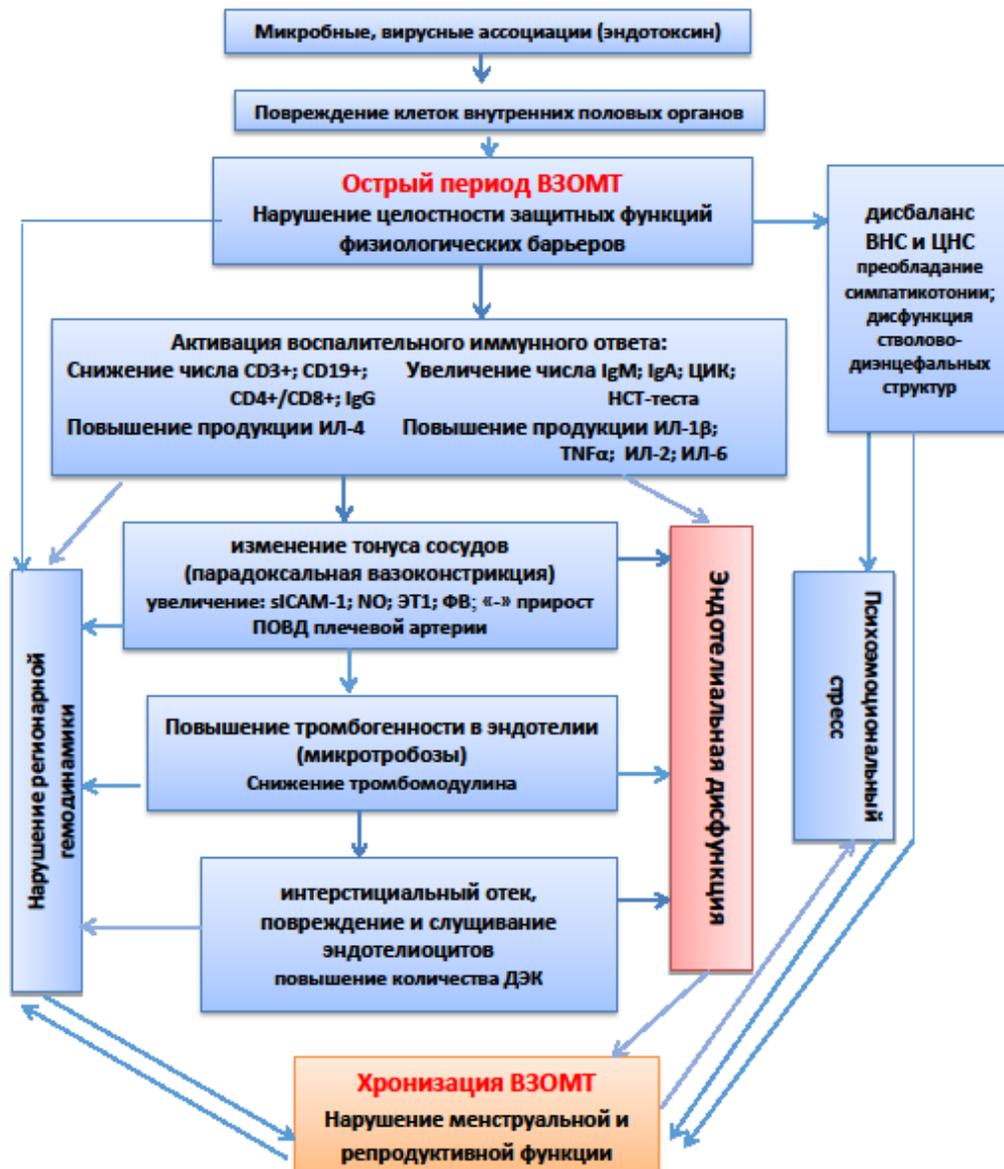


Рисунок 5. Модель патогенеза хронизации острого ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста.

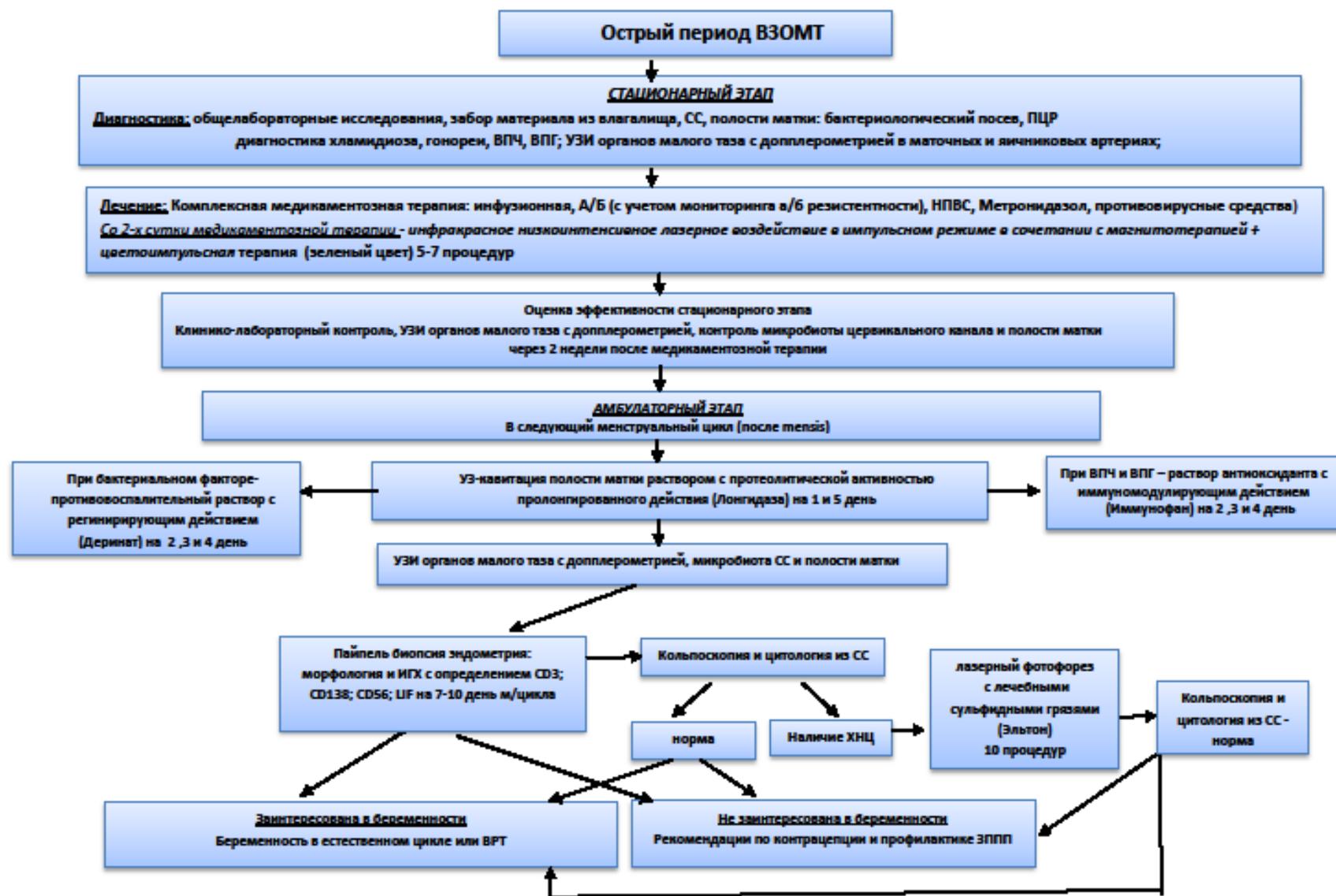


Рисунок 6. Алгоритм комплексного этапного лечения больных с ВЗОМТ.

### III этап исследования. Первый стационарный этап лечения

Всем пациенткам при поступлении проводилась инфузионная, дезинтоксикационная терапия в объеме инфузий не менее 2000 мл с использованием сбалансированных кристаллоидных растворов (плазмалит, стерофундин, стабизол, р-р Рингера, 0,9% NaCl) под контролем диуреза. Антибактериальная терапия назначалась согласно проведенному мониторингу антибиотикорезистентности: антибактериальным препаратом выбора был Левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно 5-7 дней, далее 0,5 г 1 раз в сутки перорально (7 дней) или Офлоксацин 0,4 г 2 раза в сутки внутривенно 5-7 дней, далее 0,4 г 2 раза в сутки перорально (7 дней) в сочетании с Амикацином 0,5 г 2 раза в сутки в/м 7 дней. Общая продолжительность антибиотикотерапии была не менее 14 дней. Учитывая наличие бактериоидов и энтеробактерий в половых путях, в терапию включался Метронидазол 0,5 г 3 раза в сутки внутривенно 2 дня с переходом на таблетированные формы 0,5 г 3 раза в день до 7 дней. Стойкая болевая импульсация является существенным стрессовым фактором, что приводит к чрезмерному раздражению лимбических и ретикулярных структур. Для ее купирования пациенткам назначались НПВП: Диклофенак в/м в дозе 75 мг (1 ампула) 2 раза в день 1 день, затем 75 мг (1 ампула) 1 раз в день 5 дней.

Учитывая полученные новые патогенетические данные, для улучшения регионарной гемодинамики и иммунологического профиля, а также уменьшения интерстициального отека и эндотелиальной тромбогенности, на первом этапе комплексного лечения мы использовали физические факторы, влияющие на сосудистый компонент воспалительного процесса, а именно лазерномагнитную влагалитическую стимуляцию полупроводниковым лазером с длиной волны 0,85 мкм и мощностью 7 мВт в постоянном магнитном поле с магнитной индукцией 15 мТл. Воздействие проводили со 2-го дня от начала комплексной медикаментозной терапии. Слабые энергии в импульсном режиме с низкой частотой, применяемые в данной методике, резонансно настраивает механизмы адаптации пациентки и позволяет избежать при лечении энергетической перегрузки организма на фоне еще не купированного полностью воспаления. Процедуры проводились ежедневно в течение 10 минут. Всего на курс лечения проводилось 5-7 процедур. Для купирования психовегетативных нарушений, повышения адаптационного потенциала организма в целом, снижения выраженности болевого синдрома и повышения социальной активности пациенток с ОВЗОМТ в комплекс лечения включалось цветоимпульсное воздействие зеленым цветом вспышками длительностью 8 секунд через 1 секунду в течение 10 минут. Всего на курс терапии проводилось 5-7 процедур. Противопоказаний для проведения центрального цветоритмического воздействия и лазеромагнитотерапии у обследованных пациенток обнаружено не было. Физиотерапия проводилась аппаратно-программным комплексом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», разработанным ЗАО «Янинвест» (г. Москва), в помещении, отвечающим санитарно-эпидемиологическим требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10.

Сочетанное воздействие адаптированных лекарственных средств и преформированных аппаратных факторов в остром периоде заболевания на стационарном этапе лечения более чем в 3 раза сократило продолжительность болевого синдрома, который купировался у 244(95,7%) пациенток основной группы против 53 (29,4%) обследованных группы сравнения ( $\chi^2=9.4$ ,  $p<0,05$ ; ОР 3.0 95%ДИ 1.4;6.5). Признаки хронического цервицита сохранялись в 3 раза реже, чем в группе сравнения ( $\chi^2=48,30$ ,  $p<0,001$ ; ОР 5.0 95%ДИ 3.1;8.1). К концу курса стационарного лечения у 94,1% пациенток основной группы отсутствовали признаки воспаления ( $p<0,01$ ). Это подтверждалось у них нормализацией лейкоцитоза ( $8,1\pm 0,3 \times 10^9$ ), отсутствием С-реактивного белка и данными других лабораторных тестов, характеризующих воспалительную реакцию организма, а также нормализацией параметров сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза ( $\chi^2=15.7$ ,  $p<0,001$ ; ОР 15.1 95%ДИ 6.57;23.84).

Оценка влагалищного микробиоценоза у пациенток основной группы выявила достоверное снижение количества условно-патогенной флоры, являющейся возбудителями заболевания, при этом нормоценоз у них встречался в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ( $\chi^2=37.6$ ,  $p<0,001$ ; ОР 7.2 95%ДИ 4.02;17.82). Микробиота цервикального канала и полости матки свидетельствовала о более полной элиминации условно-патогенной флоры. *Enterobacteriaceae* (*E. coli*)  $10^2$  КОЕ/мл встречалась в 69 (27,1%) случаев, что в 2,2 раза реже, чем до лечения ( $\chi^2=8.21$ ,  $p<0,05$ ) и в 1,7 раза реже, чем в группе сравнения ( $\chi^2=25.6$ ,  $p<0,05$ ; ОР 1.9 95%ДИ 1.45;2.37) (таб.5.14). *Eubacterium spp.* высевались в 66(25,9%) изолятах, что в 2 раза реже, чем обсемененность до лечения и в группе сравнения ( $\chi^2=31.4$ ,  $p<0,001$ ; ОР 8.56 95%ДИ 2.27;15.12). Контаминация *Staphylococcus spp.* более  $10^4$  КОЕ/мл определялась в 158(61,9%) случаев, что в 1,5 раза реже, чем до лечения и в группе сравнения ( $\chi^2=9.26$ ,  $p<0,05$ ; ОР 4.3 95%ДИ 2.47;6.83). *Enterococcus spp.* в общей сложности определялся у 50(19,6%) пациенток основной группы, что было в 3 раза реже чем до лечения и в 1,6 раза реже, чем в группе сравнения ( $\chi^2=38.11$ ,  $p<0,001$ ; ОР 6.9 95%ДИ 3.52;12.07). При этом, *Enterococcus spp.* в концентрации  $10^4$  КОЕ/мл высевался достоверно реже в основной группе, чем в группе сравнения: 36(14,1%) против 43 (23,9%) ( $\chi^2=15.6$ ,  $p<0,05$ ; ОР 1.6 95%ДИ 1.15;3.56), а *Enterococcus spp.*  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, несмотря на одинаковое количество изолятов, полученных при исследовании (14/14), в основной группе определялся в 5,5% случаев, против 7,7% в группе сравнения ( $\chi^2=8.3$ ,  $p<0,05$ ; ОР 2.2 95%ДИ 1.44;4.37). На фоне проведенной терапии у пациенток основной группы *Klebsiella spp.* обнаруживалась лишь в 16(6,3%) изолятах, что более чем в 2 раза реже, чем до лечения и в группе сравнения ( $\chi^2=24.6$ ,  $p<0,05$ ; ОР 4.1 95%ДИ 2.30;6.95). Ни в одном случае после первого этапа лечения не обнаруживались *Corinebacterium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Gardnerella vaginalis* и *Candida albicans* ( $\chi^2=32.04$ ,  $p<0,001$ ). Снижение контаминации условно-патогенной флорой произошло и в цервикальном канале, и в полости матки, однако достоверно более высокая концентрация микроорганизмов встречалась в полости матки, чем в цервикальном канале ( $\chi^2=31.1$ ,  $p<0,001$ ; ОР 11.2 95%ДИ 5.32;17.2). Нормальная флора в виде *Lactobacillus spp.*  $>10^4$  КОЕ/мл обнаруживалась в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения ( $\chi^2=41.6$ ,  $p<0,001$ ; ОР 8.2 95%ДИ 5.12;11.47), а контаминация ВПЧ более  $10^3$  копий/эп. клеток и ВПГ отмечалась в 2 раза реже ( $\chi^2=31,2$ ,  $p<0,001$ ).

К концу первого этапа лечения у пациенток с ОВЗОМТ нормализовалось соотношение Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарная функция макрофагов ( $p > 0,05$ ). Показатели неспецифических факторов защиты (циркулирующие иммунные комплексы, НСТ-тест) снижались и достоверно не отличались от показателей здоровых женщин ( $p > 0,05$ ). Отмечалось более интенсивное нарастание в 1,5 раза в сыворотке крови уровня IgG и снижение в 1,8 раз уровней IgA и IgM у больных основной группы против 1,3 раза в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Выявлялась достоверно выраженная динамика активности цитокинового каскада у пациенток основной группы, характеризовавшаяся быстрым снижением (в 2,4 раза) сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов ( $\chi^2 = 17,2$ ,  $p < 0,05$ ), уменьшение сывороточного содержания  $TNF\alpha < 100$  пг/мл у 65 (69,2%) пациенток ( $\chi^2 = 41,39$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 4,39 95%ДИ 2,37;6,63). Сывороточная концентрация ИЛ-1 снижалась в 1,5 раза, однако его значения  $> 100$  пг/мл сохранялись у 28 (29,8%) больных ( $\chi^2 = 15,1$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 5,71 95%ДИ 4.15;21,30). Уровень ИЛ-6  $< 20$  пг/мл, преобладающий у здоровых женщин, в основной группе после лечения регистрировался в 51 (54,2%) случае, что почти в 3 раза больше, чем в группе сравнения ( $\chi^2 = 35,1$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 21,4 95%ДИ 10.45;30.2). Сывороточные уровни ИЛ-2 в исследуемых группах после лечения менее 100 пг/мл не выявлены ни в одном случае, но в основной группе этот показатель снизился в 3,5 раза от исходных значений, против 1,5 раз в группе сравнения ( $\chi^2 = 28,1$ ,  $p < 0,001$ ). Динамика снижения ИЛ-4 в основной группе также была в 2 раза быстрее, чем в группе сравнения ( $\chi^2 = 24,2$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 6,8 95%ДИ 3,44;10,25). Выявленное устранение дисбаланса иммунологического профиля у пациенток с острым воспалением гениталий уменьшает возможность формирования клеток соединительной ткани и создает условия для активации репаративных и регенерационных процессов.

Отмечалось снижение уровней биохимических маркеров функции эндотелия в виде NO, ЭТ-1 и тромбогенных субстанции, значения которых лишь в 1,5 раза превышали показатели здоровых женщин, при этом в 1,5 раза повышался уровень атромбогенного тромбомодулина ( $p < 0,001$ ). Снижение скорости кровотока и увеличение показателя ПОВД в ПА (более, чем в 4 раза) свидетельствовало о некотором восстановлении сосудодвигательной функции эндотелия, но, тем не менее, говорило о сохраняющейся умеренной ЭД. Это сопровождалось уменьшением количества ДЭК в периферической крови более чем в 3 раза ( $\chi^2 = 28,72$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 5,57 95%ДИ 3,20;7,82) (таб. 3).

Таблица 3. Показатели функции эндотелия у исследуемых групп пациенток в динамике первого этапа лечения.

Показатели	Группа сравнения (n=180)		Основная группа (n=255)		Контрольная группа (n=50)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NO(мкмоль/л)	12,2±0,32*	8,2±0,26**.*.#	12,4±0,36*	7,4±0,28**.*.#	4,87±1,3*
i-NOSнг/мл	2,3±0,1*	1,9±0,17**.*.#	2,6±0,13*	1,1±0,16**.*.#	0,1±0,03*
Тромбомодулин (пг/мл)	57,2±3,8*	65,8±4,1*.*.#	54,3 ± 4,6*	79,7±5,3**.*.#	86,4 ± 5,7
Эндотелин-1 (pg/ml)	1,1±0,12*	1,0±0,11*.*.#	1,4±0,16*	0,6±0,16**.*.#	0,4±0,03*
sICAM-1 (пг/мл)	576±28,7*	398±31,4	582±31,2*	231±18,3**.*.#	198±16,1
Фактор Виллибранда (ФВ) в Ед/мл	2,1±0,4*	1,8±0,3*.*.#	2,0±0,3*	1,1±0,2**.*.#	0,92±0,2
ДЭКх10 <sup>5</sup> /л	24,2±1,64*	10,3±2,4*.*.#	23,8±1,42*	6,12±1,8**.*.#	2,64±1,5*
Диаметр плечевой артерии, в мм	3,9±0,2	3,7±0,4	3,8±0,3	4,0±0,5	4,1±0,6
ПОВД, %	-5,4±0,7*	-2,8±0,4*.*.#	-5,8±0,8*	6,8±0,3**.*.#	22,1±2,6*
V в ПА, см/с	107,08±2,04*	104,04±1,2*.*.#	104,06±2,08*	98,41±1,6**.*.#	96,02±1,8*
Vmax в ПА после РГ, см/с	129,9±4,6*	121,3±3,7*.*	130,3±3,7*	112,4±3,72**	104,2±3,8*

\*p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группы; \*\*p<0,001 по отношению к значениям до лечения (в пределах одной группы); #p<0,001 –статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения после лечения;

Достижение выраженного клинического эффекта и восстановление функции эндотелия подтверждает наличие специфического положительного действия выбранных физических факторов на сосудистый компонент воспалительного процесса. Об этом же свидетельствуют данные УЗИ органов малого таза. Так, нормализация размеров матки и яичников определялась у 236 (92,6%) пациенток, против 117(65%) обследованных группы сравнения ( $\chi^2=42.21$ ,  $p<0,001$ ; ОР 8,75 95%ДИ 2,29;14,81). Толщина стенок матки нормализовалась у 193(75,7%), против 43(23,9%) в группе сравнения ( $\chi^2=45.0$ ,  $p<0,001$ ; ОР 11,20 95%ДИ 4,48;18,92). Отек, неоднородные включения в эндометрии и расширение полости матки отсутствовали у 235 (91,8%), против 116(64,4%) в группе сравнения ( $\chi^2=31,4$ ,  $p<0,001$ ; ОР 8,96 95%ДИ 2,28;17,51). Увеличенные размеры яичников сохранялись только у 6 (2,4%), против 51(28,3%) в группе сравнения ( $\chi^2=28,7$ ,  $p<0,001$ ; ОР 8,11 95%ДИ 4,38;12,80), а средний объем яичников лишь незначительно превышал показатели контрольной группы, что в 1,5 раза меньше, чем до начала лечения ( $\chi^2=5.9$ ,  $p<0,05$ ). Множественные кистозные включения в строме яичников отсутствовали у всех пациенток основной группы ( $\chi^2=68,4$ ,  $p<0,001$ ). Ультразвуковые признаки воспаления маточных труб отмечались только у 18(7,06%) пациенток основной группы, что в 6 раз реже, чем в группе сравнения ( $\chi^2=5,62$ ,  $p<0,05$ ; ОР 4,52 95%ДИ 1,24;9,62). Достоверно положительные эхографические изменения подтверждались снижением PI в маточных и яичниковых артериях в основной группе более чем в 2, IR - почти в 3 раза, а также повышением S/D в маточных и яичниковых артериях в 1,3 раза относительно показателей группы сравнения ( $p<0,05$ ).

Проведенное исследование выявило выраженный анальгезирующий эффект комбинированного применения лазеромагнитотерапии и цветоимпульсного

воздействия, который реализуется влиянием этих методов на психоэмоциональное состояние пациенток и способностью оказывать прямое обезболивающее действие. Это подтвердилось укорочением продолжительности и интенсивности болевого синдрома в 2,5 раза ( $\chi^2 = 18,44$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 6,36 95%ДИ 2,29;31,20), снижением выраженности личностной и реактивной тревожности у 91,2% пациенток ( $\chi^2 = 6,34$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 4,41 95%ДИ 2,57;10,80), отсутствием признаков тревоги и депрессии у 81,6% женщин к концу лечения ( $\chi^2 = 7,95$ ,  $p < 0,05$ ).

Полученный положительный эффект предложенного алгоритма лечения сопровождался улучшением биоэлектрической активности головного мозга у 92% пациенток ( $p < 0,05$ ). Проведение функциональных проб выявило уменьшение амплитудно-частотных характеристик альфа-, бета- и тета-ритма у 198(77,6%) пациенток, что более чем в 3 раза больше, чем у пациенток группы сравнения ( $\chi^2 = 41,4$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 5,82 95%ДИ 2,54;10,81). Это указывало на усиление синхронизирующих диэнцефальных влияний и восстановление регуляторного взаимодействия коры головного мозга с подкорковыми центрами. Дельта-волны появлялись лишь у 20 (7,8%) пролеченных женщин в основной группе, в то время как в группе сравнения они регистрировались в 3 раза чаще ( $\chi^2 = 28,4$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 4,65 95%ДИ 2,56;6,74). Уменьшение количества медленных волн 2-го порядка (VLF) в основной группе в 1,5 раза против 1,2 раза в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) свидетельствовало о снижении тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и усилении парасимпатического влияния. На кардиоинтервалограммах пациенток основной группы отмечалось снижение соотношения LF/HF в 2 раза ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о стимулирующем влиянии зеленого цвета на парасимпатический отдел ВНС и достижении вегетативного баланса.

Таким образом, первый этап предложенного алгоритма комплексного лечения пациенток с острым эпизодом ВЗОМТ обеспечил воздействие на все известные звенья патологической функциональной системы. Это реализовалось в купировании клинико-лабораторных проявлений воспалительной реакции, выраженном санационном эффекте, улучшении иммунологического профиля, функции эндотелия, а также психовегетативной регуляции. Наряду со снижением выраженности болевого синдрома и уровней тревожности, улучшением показателей ЭЭГ и кардиоинтервалографии, состояния микробиоты в половых органах, произошло выравнивание клеточных и гуморальных факторов иммунитета, а также цитокинового профиля. Значительно улучшился кровоток в половых органах и функция эндотелия, однако показатели резистентности кровотока, биохимические, клеточные и сосудодвигательные маркеры функции эндотелия еще существенно отличались от показателей здоровых обследованных, что послужило поводом для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

**Второй амбулаторный этап лечения.** После выписки из стационара на 5-7-й дни очередного менструального цикла пациенткам обеих групп с целью дальнейшего улучшения морфофункционального, рецепторного состояния внутренних половых органов и профилактики спайкообразования ежедневно проводилось внутриматочное орошение растворами, озвученными НЧУЗ. В качестве кавитирующего раствора использовался бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) (в 1-й и 5-й день). Пациенткам с наличием бактериально-вирусной

контаминации после стационарного этапа лечения на 2-й, 3-й и 4-й день осуществлялась кавитация Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (Имунофан). При наличии только бактериальной контаминации кавитировался раствор Дерината. Внутриматочное орошение растворами, озвученными НЧУЗ выполнялось аппаратом «Фотек АК-101» (РФ). Пациентки с сочетанием бактериальной флоры и ВПЧ (43 человека - 9,9%) после проведения УЗ-кавитации полости матки были исключены из исследования в связи с необходимостью проведения специфической терапии. Остальным 147(33,8%) пациенткам с сохраняющимися после УЗ-кавитации полости матки признаками воспалительной реакции в цервикальном канале после очередной менструации проводился лазерный фотофорез на шейку матки бальнеологического средства, содержащего сульфидные соединения («Эльтон»), на аппарате «Мустанг-024» (НПЛЦ Техника, РФ).

К концу амбулаторного этапа лечения боли были полностью купированы у 98,4% пациенток основной группы и регистрировались в 16 раз реже, чем в группе сравнения ( $\chi^2=4,6$ ,  $p<0,05$ ; ОР 4.2 95%ДИ 1,89;6.12).

Микробиоценоз влагалищного отделяемого характеризовался достоверным снижением контаминации условно-патогенной флоры ( $\chi^2=4,88$ ,  $p<0,05$ ; ОР 3.2 95%ДИ 1,80;5,62) (таб. 5.37). После окончания лечения *Lactobacillus spp.* во влагалище обнаружены в 99,25% случаев ( $\chi^2=9,64$ ,  $p<0,001$ ). Концентрация их более  $10^4$  КОЕ/мл встречалась в 2 раза чаще, чем после стационарного этапа лечения и в 3 раза чаще, чем у пациенток группы сравнения ( $\chi^2 = 3,99$ ,  $p<0,05$ ; ОР 6,1 95%ДИ 2,35;10,84). В микробиоте цервикального канала и полости матки пациенток основной группы обнаруживались только лактобактерии, причем низкая концентрация доминировала в цервикальном канале, а более высокая ( $10^6$  КОЕ/мл) в полости матки ( $p<0,001$ ), в то время как в группе сравнения сохранялась, хотя и небольшое ( $10^2, 10^3$  КОЕ/мл), присутствие условно-патогенной флоры ( $p<0,05$ ). В целом, концентрация *Lactobacillus spp.*  $>10^4$  КОЕ/мл увеличилось в 2 раза по отношению к результатам после стационарного лечения и в полости матки, и в цервикальном канале и приблизилось к результатам здоровых обследованных ( $\chi^2=14,1$ ,  $p<0,001$ ).

После окончания второго этапа лечения у пациенток основной группы нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета в виде выравнивания иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ ( $p>0,05$ ), повышения уровня В-лимфоцитов (CD19+) до нормальных значений ( $p>0,05$ ), повышения концентрации IgG в сыворотке, который был на  $1,2\pm 0,7$  г/л выше, чем в группе сравнения и лишь на  $0,6\pm 0,65$  г/л превышал показатели здоровых обследованных ( $p>0,05$ ) и устойчивого снижения уровней IgA и IgM до значений группы контроля ( $p>0,05$ ). Спонтанный НСТ-тест продолжал тенденцию к снижению и достиг уровня в 1,5 раза меньше, чем в группе сравнения ( $p>0,05$ ). Циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитарная активность нейтрофилов снижались недостоверно и в конце лечения соответствовали физиологическим значениям. Цитокиновый профиль пациенток выявил дальнейшее снижение исследуемых цитокинов относительно предыдущего этапа и группы сравнения ( $\chi^2=15,41$ ,  $p<0,001$ ; ОР 5,62 95%ДИ 3,64;7,81). Причем их концентрация приближались к показателям здоровых женщин (таб. 4). Нормализация иммунных

реакций свидетельствовала об окончании фазы острого воспаления и соответствовало началу фазы реконвалесценции.

Таблица 4. Изменение концентрации исследуемых цитокинов в динамике лечения

Показатель, Me [Q1-Q3] пг/мл		TNF $\alpha$	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ИЛ-2	ИЛ-4
Контрольная группа, n=20		77,3 [65-218]	51,9 [39-71]	9 [5-21]###	10,03 [5-61]	67 [61-82]
Группа сравнения, n=90	При поступлении	195,2 [171-358]	97,8 [87-218]	81,8 [65-501]	60,2 [44-408]	175 [155-230]
	После 1-го этапа лечения	141,3 [97-205]*	82,6 [43-151]*	34,2 [24-307]*	51,9 [33-291]*	125 [105-193]*
	После 2-го этапа лечения	118,7 [73-193]	68,8 [43-151]	28,3 [10-218]*	41,6 [21-203]*	96,1 [84-122]*
Основная группа, n=94	При поступлении	191,1 [163-289]	94,8 [77-201]	88,12 [52-413]	61,8 [24-408]	179 [142-219]*
	После 1-го этапа лечения	98 [51-256]*, #	63,5 [38-110]*	16 [11-46]*, ##	17,7 [14-207]*	49*, **, # [75-193]
	После 2-го этапа лечения	81,6 [43-205]*, #	54,3 [31-79]*	12 [4-42]*, ##	14,8 [9-71]*	73 [59-96]*, **, #

\*p<0,05 в сравнении с предыдущим исследованием; #p<0,05 при сравнении частоты значений <100 пг/мл с группой сравнения; ##p<0,05 при сравнении частоты значений <20 пг/мл с основной группой

Таблица 5. Показатели функции эндотелия у исследуемых групп пациенток в динамике лечения

Показатели	Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)			Контрольная группа (n=50)
	до лечения	после 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	до лечения	после 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	
NO(мкмоль/л)	12,2 $\pm 0,32^*$	8,2 $\pm 0,26^{*, **, \#}$	6,2 $\pm 0,26^{*, **}$	12,4 $\pm 0,36^*$	7,4 $\pm 0,28^{*, **, \#}$	4,9 $\pm 1,4^{*, **}$	4,87 $\pm 1,3^*$
i-NOSнг/мл	2,3 $\pm 0,1^*$	1,9 $\pm 0,17^{*, **, \#}$	1,5 $\pm 0,17^{*, **}$	2,6 $\pm 0,13^*$	1,1 $\pm 0,16^{*, **, \#}$	0,6 $\pm 0,08^{*, **}$	0,1 $\pm 0,03^*$
Эндотелин-1 (pg/ml)	1,1 $\pm 0,12^*$	1,0 $\pm 0,11^{*, \#}$	0,7 $\pm 0,16^{*, \#}$	1,4 $\pm 0,16^*$	0,6 $\pm 0,16^{*, \#}$	0,4 $\pm 0,12^{*, **}$	0,4 $\pm 0,03^*$
sICAM-1 (пг/мл)	576 $\pm 28,7^*$	398 $\pm 31,4$	307 $\pm 25,3^{*, **, \#}$ #	582 $\pm 31,2^*$	231 $\pm 18,3^{*, \#}$	204 $\pm 18,7^{*, **}$	198 $\pm 16,1$
Фактор Виллебранда (ФВ) в Ед/мл	2,1 $\pm 0,4^*$	1,8 $\pm 0,3^{*, \#}$	1,3 $\pm 0,3^{*, \#}$	2,0 $\pm 0,3^*$	1,1 $\pm 0,2^{*, \#}$	0,96 $\pm 0,4^{*, **}$	0,92 $\pm 0,2$
Тромбомодулин (пг/мл)	57,2 $\pm 3,8^*$	65,8 $\pm 4,1^{*, \#}$	72,4 $\pm 2,3^{*, **}$	54,3 $\pm 4,6^*$	79,7 $\pm 5,3^{*, **, \#}$	85,6 $\pm 4,6^{*, **}$	86,4 $\pm 5,7$
ДЭКх10 <sup>5</sup> /л	24,2 $\pm 1,64^*$	10,3 $\pm 2,4^{*, **, \#}$	6,1 $\pm 0,9^{*, **}$	23,8 $\pm 1,42^*$	6,12 $\pm 1,8^{*, \#}$	3,01 $\pm 1,1^{*, **}$	2,64 $\pm 1,5^*$
Диаметр ПА исходный, в мм	3,9 $\pm 0,2$	3,7 $\pm 0,4$	3,9 $\pm 0,9$	3,8 $\pm 0,3$	4,0 $\pm 0,5$	4,2 $\pm 0,4$	4,1 $\pm 0,6$
ПОВД, %	-5,4 $\pm 0,7^*$	-2,8 $\pm 0,4^{*, \#}$	9,7 $\pm 0,4^{*, **, \#}$	-5,8 $\pm 0,8^*$	6,8 $\pm 0,3^{*, **, \#}$	16,6 $\pm 2,8^*$	22,1 $\pm 2,6^*$
V в ПА, см/с	107,08 $\pm 2,04^*$	104,04 $\pm 1,2^{*, \#}$	100,09 $\pm 0,3^{**}$	104,06 $\pm 2,08^*$	98,41 $\pm 1,6^{*, \#}$	94,3 $\pm 1,4^{*, **}$	96,02 $\pm 1,8^*$
Vmax в ПА после РГ, см/с	129,9 $\pm 4,6^*$	121,3 $\pm 3,7^{*, **}$	117,6 $\pm 3,2^{*, **}$	130,3 $\pm 3,7^*$	112,4 $\pm 3,72^{**}$	108,3 $\pm 4,1^{*, **}$	104,2 $\pm 3,8^*$

\*p<0,001 по сравнению с показателями контрольной группе; \*\*p<0,001 по отношению к значениям до лечения (в пределах одной группы); #p<0,001 –статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения после лечения;

Восстановление иммунологического профиля способствовало дальнейшему достоверному снижению уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1 и повышению количества тромбомодулина, которые приблизились к показателям группы контроля ( $p<0,001$ ). Это сопровождалось дальнейшим увеличением ПОВД в ПА до 17% и снижением в 2 раза уровня ДЭК, что приближалось к значениям здоровых обследованных ( $p<0,001$ ) (таб. 5). Таким образом, лазеромагнитное воздействие и последующая УЗ-кавитация полости матки способствовали восстановлению работы эндотелия сосудистой стенки в виде нормализации тонуса сосудов, выработки тромбо/атромбогенных субстанций и восстановлению эпителиоцитов, т.е. окончательному устранению ЭД у пациенток основной группы.

Клиническое выздоровление у 97,3% пациенток основной группы подтверждалось отсутствием эхографических маркеров воспаления, при этом отмечалось достоверное снижение индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз ( $p<0,001$ ), т.е. гемодинамические показатели в целом приблизились к значениям здоровых женщин (таб.6).

Таблица 6. Гемодинамика в маточных и яичниковых артериях в процессе лечения.

показатели	Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)			Здоровые женщины репродуктивного периода по И.А. Озерской (2010г.)
	До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	
PI в Ма	11,9±1,8*	7,4±1,4	5,1±1,6**	12,1±1,2* **	5,5±1,3**	4,2±1,5	3,96±0,22*
IR в Ма	9,1±1,3*	6,5±2,1	3,8±1,7**	8,9±2,4*	3,2±1,9	1,01±2,2	0,9±0,01*
S/D в Ма	4,4±2,1*	7,8±1,7	8,1±2,2	4,6±1,9* **	9,7±1,4**	9,6±2,1	9,52±1,13*
PI в Яа	12,3±2,9*	8,8±1,9	6,3±2,4	12,1±2,8*	5,2±2,3**	2,1±1,5	0,2±0,41*
IR в Яа	8,2±3,14*	4,3±2,8	2,6±3,1	8,3±3,2*	3,2±2,7	1,02±2,8	0,54±0,07*
S/D в Яа	2,1±1,5*	2,7±1,3	3,11±1,1	2,3±1,2*	4,1±1,5	4,8±1,2	4,89±2,1*

\* $p<0,05$  – статистически значимые отличия результатов до лечения и контрольной группой; \*\* $p<0,05$  – статистически значимые отличия результатов до и после лечения в пределах групп;

Восстановление гемодинамики в органах малого таза способствовало лучшей визуализации кровотока в аркуатных артерий в 94,6% случаев, радиальных - в 90,5%, базальных – в 79,8%, спиральных артерий – в 31,2%, что также свидетельствовало о купировании острой стадии воспаления и начале периода реконвалесценции.

К концу лечения болевой синдром отсутствовал у 251(98,4%) пациенток основной группы, тогда как у пациенток группы сравнения он в меньшей степени, но сохранялся у 25% пациенток. Личностная и реактивная тревожность высокой степени сохранялась лишь у 21 (8,2%) пациентки, что было в 3 раза реже, чем в группе сравнения ( $\chi^2=6,1$ ,  $p<0,05$ ; ОР 3,66 95%ДИ 1,96;5,13), а признаки тревоги и депрессии отсутствовали у 208(81,6%) пациенток основной группы ( $\chi^2=5,59$ ,  $p<0,05$ ; ОР 8,98 95%ДИ 3,29;14,85) (таб. 7), (рис.7,8).

Таблица 7. Интенсивность болевого синдрома в основной группе и группе сравнения после окончания лечения ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа сравнения n = 180			Основная группа n = 255		
	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения	при поступлении	после стационарного этапа лечения	после амбулаторного этапа лечения
ВАШ (мм)	74,6±7,1*	60,7±6,23#	18,7±6,27**	75,2±7,3*	29,6±3,21**.#	2,1±0,23**.#
РИБ	24,6±1,4*	20,7±1,8#	14,3±1,2**	25,1±2,1*	16,6±0,1**.#	8,2±1,3**.#
ЧВД	12,4±1,5*	10,5±1,3#	12,4±1,6**	12,7±1,7*	7,8±0,3**.#	3,2±0,9**.#

\*  $p > 0,05$ -различия между значениям при поступлении; \*\*  $p < 0,05$ -различия между значениями исследуемых групп до и после лечения; #  $p < 0,05$ -различия между значениями основной группы и группы сравнения после лечения

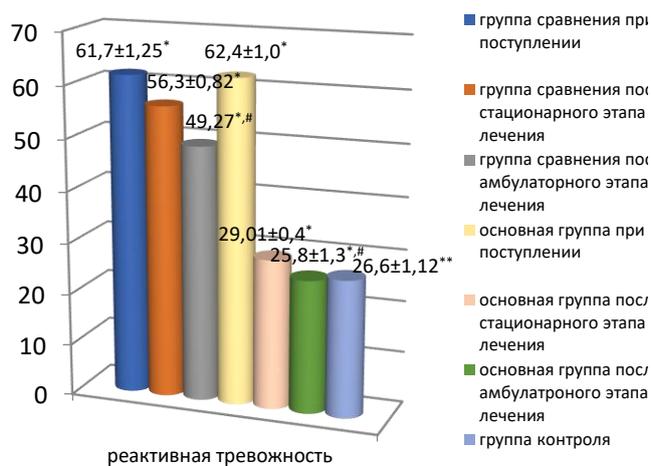


Рисунок 7. Показатели уровней реактивной тревожности в исследуемых группах после 2-х этапов лечения. (\* $p < 0,05$  -различия в исследуемых группах до и после лечения; \*\* $p < 0,05$ -различия групп с ВЗОМТ и группы контроля; # $p < 0,05$  -различия в основной группе и группе сравнения после 2-го этапа лечения)

Рисунок 8. Показатели уровней личностной тревожности в исследуемых группах после 2-х этапов лечения. (\* $p < 0,05$  -различия в исследуемых группах до и после лечения; \*\* $p < 0,05$ -различия групп с ВЗОМТ и группы контроля; # $p < 0,05$  -различия в основной группе и группе сравнения после 2-го этапа лечения)

К окончанию лечения у пациенток основной группы произошла нормализация биоэлектрической активности головного мозга и показателя симпато-вагусного соотношения. (таб.8,9). Амплитуды и частотные характеристики альфа-, бета- и тета- волн достоверно не отличались от значений группы здоровых женщин ( $p > 0,05$ ). При проведении функциональных проб нормализация амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма произошла у 228(89,4%) пациенток, что указывало на восстановление регуляторного взаимодействия коры головного мозга с подкорковыми центрами ( $\chi^2=5,89$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 6,52 95%ДИ 2,41;10,70). Дельта-волны появлялись лишь у 8(3,1%) пролеченных женщин, что было в 2,5 раза реже, чем после первого этапа лечения, в то время как в группе сравнения они регистрировались достоверно чаще - у 40 (22,2%) ( $\chi^2=6,04$   $p < 0,05$ ; ОР 5,82 95%ДИ 2,34;7,99). При отсутствии в целом достоверной динамики вариабельности сердечного ритма после 2-го этапа лечения, отмечалась нормализация показателя симпато-вагусного соотношения

( $p < 0,05$ ), а количество медленных волн второго порядка кардиоритма снизилось на  $25,9 \pm 2,01$  и соответствовало показателям здоровых женщин ( $p > 0,05$ ). Тем самым можно утверждать о восстановлении корково-подкорковых взаимоотношений у пациенток основной группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 Показатели ЭЭГ у пациенток исследуемых групп в динамике лечения

ЭЭГ		Группа сравнения (n=180)			Основная группа (n=255)			группа контроля (n=50)
		До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	До лечения	После 1-го этапа лечения	После 2-го этапа лечения	
альфа-ритм	амплитуда мкВ	54,2 $\pm 1,9^*$	47,1 $\pm 1,82^*$	45,2 $\pm 1,43^*$	53,4 $\pm 2,36^*$	29,6 $\pm 1,54^*$	29,1 $\pm 1,34^{*,\#}$	28,9 $\pm 1,27^{**}$
	частота Гц	9,7 $\pm 0,1^*$	8,6 $\pm 0,5^{*,\#}$	8,4 $\pm 0,6^{*,\#}$	9,6 $\pm 0,07^*$	11,9 $\pm 0,04^{*,\#}$	11,2 $\pm 0,05^{*,\#}$	10,1 $\pm 0,3^{**}$
Бета-ритм	амплитуда мкВ	38,9 $\pm 1,47$	36,3 $\pm 1,12$	32,8 $\pm 1,32^\#$	38,5 $\pm 1,33^{*,\#}$	23,36 $\pm 1,03^{*,\#}$	21,12 $\pm 1,16^*$	20,3 $\pm 1,13^{**}$
	частота Гц	19,6 $\pm 0,2^*$	18,9 $\pm 0,13^{*,\#}$	18,7 $\pm 0,21^{*,\#}$	20,1 $\pm 0,35^*$	16,2 $\pm 0,48^{*,\#}$	16,9 $\pm 0,52^{*,\#}$	17,7 $\pm 0,08^{**}$
Тета-ритм	амплитуда мкВ	45,14 $\pm 6,12$	39,8 $\pm 2,86^\#$	35,6 $\pm 3,01^\#$	44,18 $\pm 5,32^{*,\#}$	32,17 $\pm 2,5^{*,\#}$	29,23 $\pm 1,7^{*,\#}$	26,3 $\pm 3,17^{**}$
	частота Гц	3,98 $\pm 0,2^{*,**}$	5,3 $\pm 0,23^*$	5,6 $\pm 0,19^*$	4,08 $\pm 0,3^*$	6,2 $\pm 0,25^*$	6,4 $\pm 0,15^*$	6,5 $\pm 0,18^{**}$

\*\*  $p < 0,001$  – статистически значимые различия для основной группы, группы сравнения и группы контроля; \*  $p < 0,05$  – различия до и после лечения (в пределах одной группы); #  $p < 0,05$  – различия основной группы и группы сравнения после лечения

Таблица 9. Сравнительная характеристика показателей кардиоритма в динамике лечения.

Показатель	Контрольная группа, n=50	Группа сравнения, n=180			Основная группа, n=255		
		До лечения	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения	До лечения	После стационарного этапа лечения	После амбулаторного этапа лечения
LF, н.е.	44,1 $\pm$ 3,12**	56,7 $\pm$ 4,37*	51,94 $\pm$ 1,67* <sup>##</sup>	51,34 $\pm$ 1,82*	55,8 $\pm$ 3,28#	46,5 $\pm$ 2,61 <sup>##</sup>	45,2 $\pm$ 2,61 <sup>##</sup>
HF, н.е.	59,6 $\pm$ 4,38**	41,52 $\pm$ 3,41*	45,24 $\pm$ 1,8* <sup>##</sup>	44,71 $\pm$ 2,2*	42,57 $\pm$ 2,57#	57,4 $\pm$ 4,12 <sup>##</sup>	59,2 $\pm$ 4,25 <sup>##</sup>
LF/HF	0,74 $\pm$ 0,09**	1,4 $\pm$ 0,16*	1,21 $\pm$ 0,06* <sup>##</sup>	1,15 $\pm$ 0,03*	1,5 $\pm$ 0,13#	0,81 $\pm$ 0,08 <sup>##</sup>	0,76 $\pm$ 0,06**
VLF, %	24,53 $\pm$ 1,74**	39,16 $\pm$ 1,53#	32,83 $\pm$ 1,37 <sup>##</sup>	31,56 $\pm$ 1,61#	40,14 $\pm$ 1,1#	26,4 $\pm$ 2,18 <sup>##</sup>	23,9 $\pm$ 1,84 <sup>##</sup>

\*\*  $p < 0,05$  – различия группы контроля от группы сравнения и основной группы до лечения; \*  $p > 0,05$  – различия в группе сравнения до и после лечения; #  $p < 0,05$  – различия до и после лечения в пределах исследуемой группы; <sup>##</sup>  $p < 0,05$  – различия в основной группе и группе сравнения после лечения

Результаты морфологического и иммуногистохимического анализа эндометрия не выявили в биоптатах признаков активного воспаления у пациенток основной группы. Определялись лишь единичные макрофаги, лежащие диффузно среди клеток стромы. Рассеянная лимфоидная инфильтрация как в железах, так и в строме обнаруживалась лишь в 5,8%, что было в 8 раз реже, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия определялись только у 5% пациенток ( $p<0,05$ ). Очаги фиброза в строме выявлялись лишь в 0,8% случаев, а плазматические клетки не обнаруживались. Анализ локальных иммунных реакций свидетельствовал об отсутствии основных маркеров как острого (CD3, CD56), так и хронического (CD138) воспалительного процесса в эндометрии. Это привело к повышению экспрессии рецепторов в строме и железах к LIF, что соответствовало показателям нормальной фазы пролиферации эндометрия ( $p<0,05$ ) и говорило о восстановлении его рецептивности (таб.10).

Таблица 10. Показатели местного иммунитета эндометрия после лечения

Показатели в баллах	Группа сравнения (n=180)	Основная группа (n=205)	Норма в фазу средней пролиферации
CD3	5,15±0,23	3,44±0,18	0-5
CD138	6,34±0,37*	0*	0*
CD56	8,35±0,26	4,72±0,21	0-10
LIF	4,25±0,12	8,31±0,08	8-10

\*Различия статистически значимы ( $p<0,001$ )

При осмотре шейки матки в зеркалах гиперемия экзоцервикса выявлялась в 2 раза реже чем в группе сравнения и лишь у 9(3,5%) пациенток ( $\chi^2=6,34$ ,  $p<0,05$ ; ОР 3,65 95%ДИ 1,37;5,98). Тем не менее, повышенное количество лейкоцитов в цервикальном секрете при отсутствии значимой контаминации условно-патогенной флоры определялось в 56(21,9%) случаях. Таким образом, клинические признаки неспецифического цервицита после проведенного лечения обнаружены у 58 представительниц (22,7%) основной группы, что достоверно реже, чем в группе сравнения - 89(49,4%) ( $\chi^2=5,62$ ,  $p<0,05$ ; ОР 3,30 95%ДИ 2,01;5,52). Цитологический скрининг подтвердил у них морфологические изменения клеток шеечного канала воспалительного характера. При выполнении простой и расширенной кольпоскопии выявлена картина воспаления у 51(87,9%) женщины, ацетобелый эпителий у - 12(21,4%) пациенток, распространенная крапчатость у - 18(31,03%) обследованных, а йоднегативные участки различных размеров определялись в 8(13,8%) случаях. Выявленные признаки расценены как проявления хронического длительно-текущего воспалительного процесса в шейке матки, обусловленного некоторым нарушением иммунного реагирования в виде Pro/Pro аллельного варианта SNP мутации в гене TLR6 (Ser249Pro), обнаруженных в ранее проведенном совместном исследовании с Лемякиной Е.В. (2014), в связи с чем дополнительно проведен лазерный фотофорез с бальнеологическим средством «Эльтон»-гель. После окончания курса фотофореза клинических признаков цервицита не обнаруживалось ( $\chi^2=5,96$ ,  $p<0,05$ ). Количество лейкоцитов при микроскопическом исследовании достоверно снизилось до 11,8±1,5 в поле зрения, что говорит об эффективности проведенной

терапии ( $p < 0,05$ ). Контрольный бактериальный посев подтвердил устранение инфекционного агента, в то время как у пациенток в группе сравнения сохранялась условно-патогенная флора, но в контаминации, сопоставимой с группой здоровых женщин ( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание перераспределение частоты лактофлоры. Так, к концу лечения у пациенток основной группы достоверно преобладали *Lactobacillus spp.* в высокой концентрации ( $10^6$  КОЕ/мл и более), а у пациенток группы сравнения их частота более  $10^6$  КОЕ/мл определялась на 35% реже ( $\chi^2=5,1$ ,  $p < 0,05$ ). По данным цитологического скрининга нормальная цитологическая картина (I класс мазка; NILM) после проведенного лечения была определена у всех пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения она определялась только у 76,5% обследованных ( $\chi^2=6,05$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 2,56 95%ДИ 1,32;3,84). Улучшение кольпоскопической картины слизистой шейки матки была в обеих группах наблюдения. Однако процент пациенток, имеющих кольпоскопическое описание нормы в основной группе был достоверно выше относительно группы сравнения ( $\chi^2=6,30$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 4,82 95%ДИ 2,39;7,12).

IV этап исследования. Отдаленные результаты лечения прослежены у 205(80,4%) пациенток основной группы и 130(72,2%) пациенток группы сравнения. Оценивались частота эпизодов обострения через 6 и 12 месяцев после окончания лечения и восстановление репродуктивной функции. За 6-ти месячный период наблюдений в основной группе рецидива воспаления в половых органов не отмечено, в то время как в группе сравнения повторная госпитализация потребовалась 11(8,5%) пациенткам ( $\chi^2=10,38$ ,  $p < 0,001$ ). В течение следующих 6 месяцев у 2(0,9%) женщин основной группы возник эпизод острого эндометрита, а у 3(1,5%) - рецидив острого сальпингоофорита. За это же время в группе сравнения рецидивы имели место у 16(12,3%) пациенток ( $\chi^2=5,61$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 3,52 95%ДИ 1,48;5,02).

Полученный эффект от лечения обеспечил восстановление репродуктивной функции у 192(93,7%) из 205 доступных для наблюдения женщин основной группы, против 69(53,1%) из 130 пациенток в группе сравнения (рис. 9). В основной группе наступление беременности в течении 12 месяцев было в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. В естественных циклах беременность наступила в основной группе у 101 (49,3%) против 16(12,2%) в группе сравнения ( $\chi^2=8,97$ ,  $p < 0,001$ ; ОР 3,55 95%ДИ 2,05;5,03). В циклах ЭКО частота наступления беременностей в группах была сопоставима ( $p > 0,05$ ). Беременности у пациенток основной группы характеризовались благоприятным течением в 90% случаев против 34,8% в группе сравнения, при этом невынашивание беременности встречалось в 2 раза реже ( $\chi^2=4,28$ ,  $p < 0,05$ ; ОР 2,59 95%ДИ 1,99;3,13).

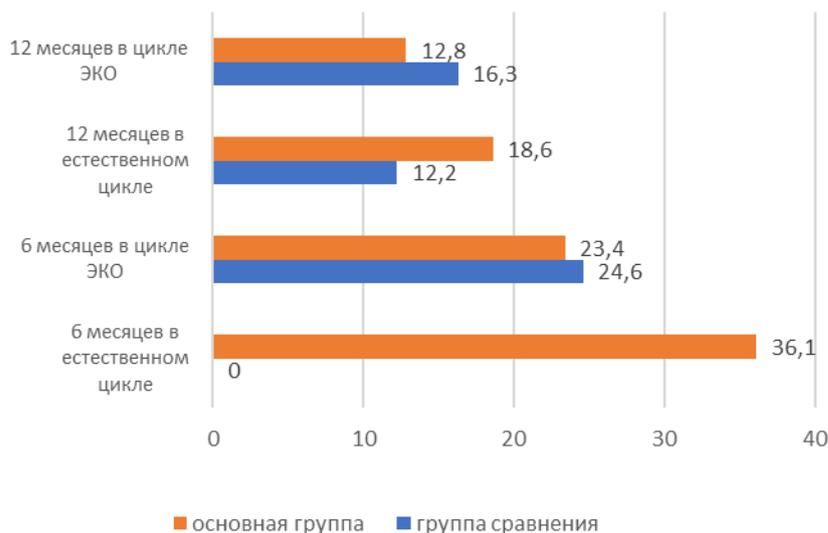


Рисунок 9. Частота наступления беременности у обследованных пациенток после лечения в %.

Эффективность лечения в основной группе составила 96,7%, что было достоверно выше, чем в группе сравнения – 79,2% ( $\chi^2=9,34$ ,  $p<0,001$ ; ОР 5,38 95%ДИ 2,11;8,64).

Таким образом, в проведенном исследовании показаны эволюционные изменения в клиническом, микробиологическом, микроциркуляторном и вегетососудистом компоненте развития и течения острого воспаления внутренних половых органов у женщин. На основе полученных новых данных этиологии и патогенеза, учитывающих антибиотикорезистентность и эндотелиальную дисфункцию доказана эффективность усовершенствованного комплексного подхода к лечению с последовательным комбинированным использованием низкоинтенсивных физических преформированных факторов воздействия у пациенток с острыми ВЗОМТ в виде улучшения клинико-лабораторного течения, иммунологического профиля, функции эндотелия, эхографических показателей, морфологического и иммуногистохимического строения эндометрия, а также психовегетативных реакций.

Повышение эффективности лечения в 1,5 раза, уменьшение числа рецидивов в 6 раз, повышение частоты наступления беременности в 1,8 раз, а также обеспечение благоприятного течения и исходов беременностей в 2,5 раза свидетельствуют о достижении поставленной цели не допустить перехода острой стадии воспаления в хроническую и тем самым сохранить репродуктивную функцию пациенток с ОВЗОМТ.

Полученные новые научные сведения и их практическая реализация свидетельствуют о формировании нового научного направления, основанного на раннем применении низкоинтенсивных преформированных физических лечебных факторов локального воздействия в комплексном лечении больных гинекологического профиля.

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости острого сальпингоофорита (N70.0) составляет 35,6%, острого эндометрита (N71.0) - 44,9%, а сочетание острого воспаления в матке и придатках составляет 19,5% среди госпитализированных пациенток в гинекологические стационары Волгоградского региона. Большую часть - 74,9% составляют пациентки с обострением воспалительного процесса в органах малого таза, тогда как впервые возникший острый процесс имеет место лишь в 25,1% случаев.
2. При наличии острого или обострения хронического сальпингоофорита у всех пациенток имеет место острый эндометрит. Нарушения микробиоценоза влагалища и цервикального канала у пациенток с ОВЗОМТ наблюдаются в виде острого гнойного цервицита в 59,9%, а также острого вагинита в 54,9% и бактериального вагиноза в 45,1% случаев ( $p < 0,05$ ).
3. Мониторинг микробиоты влагалища, цервикального канала и полости матки у пациенток с ОВЗОМТ свидетельствуют об эволюции микробного пейзажа с микробной (*Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* + полимикробные ассоциации аэробов условных патогенов: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*) на микробно-вирусную (ассоциации условно-патогенные аэробов и анаэробов, с преобладанием *Escherichia coli* – (63,4%), *Staphylococcus spp.* (58,9%), *Enterococcus faecalis* (18,4%) и *Gardnerella vaginalis* (17,6%) в сочетании с ВПЧ высокого онко-риска в концентрации более  $10^3$  копий/эп.клеток (38,7%) и ВПГ (27,4%)). Сочетание бактериальной и вирусной флоры выявляется в 47,9% случаев.
4. В системной эмпирической антимикробной терапии у 64,4% пациенток с ОВЗОМТ ретроспективной группы использовались бета-лактамы антимикробные препараты (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), которые у 63,5% больных оказались мало эффективными против выявленных возбудителей ( $p < 0,001$ ).
5. Мониторинг антибиотикорезистентности выделенных доминирующих штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам показал высокий уровень их резистентности к пенициллинам и цефалоспорином, так как большая часть (68%) штаммов энтеробактерий оказались продуцентами бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL), а 43% стафилококков оказались метициллин-резистентны (MRSE), но в тоже время высокую их чувствительность к аминогликозидам.
6. В остром периоде ВЗОМТ отмечается дисбаланс между клеточным и гуморальным звеном иммунитета в виде угнетения Т-зависимых иммунных реакций со снижением коэффициента CD4+/CD8+, селективной недостаточностью количества В-клеток, снижением содержания IgG на фоне гиперпродукции IgM и IgA, а также нарушение функции фагоцитоза ( $p < 0,05$ ). При этом выявлено увеличение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  > 51,9 пг/мл в 7 раз ( $p = 0,0031$ ), ИЛ-2 > 20 пг/мл в 6 раз ( $p = 0,0003$ ), ИЛ-6 > 20 пг/мл в 9 раз ( $p = 0,0424$ ) по отношению к значениям здоровых женщин, при этом TNF $\alpha$  < 100 пг/мл не определялся ни у одной пациентки ( $p < 0,001$ ). Отмечался компенсаторный рост ИЛ-4 (>170 пг/мл), что в 2,6 раза превышало значения здоровых обследованных ( $p < 0,001$ ).

7. Высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в начальный период заболевания в 3 раза повышают синтез молекул адгезии sICAM-1 эндотелиальными клетками. Повышение адгезивности способствует запуску каскада развития дисфункции эндотелия в виде повышения в 2,6 раза вазоконстрикторных (NO), вазодилатирующих субстанций (ЭТ1) и тромбогенных факторов (ФВ) с одновременным снижением в 2 раза уровня атромбогенного фактора тромбомодулина ( $p < 0,05$ ). Появление тромбогенности в эндотелии нарушает его сосудодвигательную функцию в виде снижения вазодилатации более 10% вплоть до отрицательных значений. Процент прироста диаметра ПА у больных с ОВЗОМТ в 4 раза ниже, чем у здоровых женщин ( $p < 0,05$ ). Наличие интоксикации и вазоконстрикции способствует повреждению стенки сосудов и увеличению в 3,9 раз количества ДЭК в периферической крови по сравнению со здоровыми женщинами ( $p < 0,05$ ).
8. Несмотря на проведенное общепринятое лечение и купирование интоксикационного синдрома у пациенток группы сравнения сохранялось стойкое нарушение функции эндотелия в виде отрицательных показателей ПОВД ( $-2,8 \pm 0,4\%$ ), незначительного снижения NO (в 1,5 раза) с высоким уровнем ЭТ-1 и количества ДЭК, которые в 2,5 раз превышали показатели здоровых женщин.
9. На фоне общепринятой терапии сохранялось гемодинамическое напряжение в органах малого таза в виде высоко резистентного кровотока в маточных (PI  $5,1 \pm 1,6$ ; IR  $3,8 \pm 1,7$ ; S/D  $8,1 \pm 2,2$ ) и яичниковых артериях (PI  $6,3 \pm 2,4$ ; IR  $2,6 \pm 3,1$ ; S/D  $3,11 \pm 1,1$ ), который обуславливал неоднородность структуры и несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла. Это способствовало ограничению визуализации эндометриальных артерий у половины больных и указывало на хронизацию воспалительного процесса ( $p < 0,05$ ).
10. После проведенной общепринятой терапии сохранялась психоэмоциональная напряженность в виде субклинического уровня тревоги и депрессии у 48,3% пациенток, высокой степени личностной и реактивной тревожности у 25% женщин ( $p < 0,001$ ). Анализ ЭЭГ выявил снижение амплитуды альфа-волн лишь в 39,7% случаев, а дельта-волны с высокой амплитудой регистрировались у 22,2% пациенток, что говорит о сохраняющемся снижении уровня функциональной активности головного мозга ( $p < 0,05$ ). Показатель симпато-вагусного соотношения оставался высоким у всех обследованных ( $p < 0,05$ ) и свидетельствовал о сохраняющейся дисфункции ВНС.
11. Антибиотикотерапия с учетом эволюции микробиоты и особенностей ее резистентности обеспечила полную элиминацию инфектов из влагалища, цервикального канала и полости матки у 92,3% пациенток. Достигнутое преобладание *Lactobacillus spp.* в концентрации более  $10^6$  КОЕ/мл ( $p < 0,001$ ) в микробиоценозе половых органов свидетельствует о санационном действии предложенного алгоритма лечения и создает условия для профилактики хронизации воспалительного процесса.
12. Применение усовершенствованного алгоритма лечения пациенток с ОВЗОМТ с ранним включением комплекса физиотерапевтических воздействий с низкой интенсивностью способствовало выраженной положительной

динамике показателей клеточного и гуморального иммунитета и обеспечило снижение сывороточного уровня про- и противовоспалительных цитокинов ( $p < 0,001$ ). Восстановление иммунологического профиля привело к устранению ЭД в виде достоверного снижения уровней NO, ЭТ-1, ФВ, sICAM-1, повышению количества тромбомодулина ( $p < 0,001$ ), восстановлению показателя эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии до  $16,6 \pm 2,8\%$  и снижению в 6 раз уровня ДЭК ( $p < 0,001$ ).

13. По окончании лечения у 97,3% пациенток основной группы эхографические маркеры воспаления отсутствовали ( $p < 0,05$ ), при этом отмечалось достоверное снижение индексов периферического сопротивления в маточных и яичниковых артериях более чем в 6 раз ( $p < 0,001$ ). Восстановление гемодинамики в органах малого таза способствовало улучшению визуализации кровотока в артериях эндометрия в 74% случаев ( $p < 0,05$ ).
14. Лечение в соответствии с предложенным алгоритмом обеспечило устранение болевого синдрома у 98,4% пациенток ( $p < 0,001$ ). Признаки тревоги и депрессии отсутствовали в 1,7 раз чаще (81,6%), а высокая степень личностной и реактивной тревожности определялась в 3 раза реже (8,2%), чем у пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Имела место нормализация биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения амплитуды и частоты альфа-ритма у 89,4% пациенток основной группы, а частота дельта-волн снизилась в 7 раз ( $p < 0,001$ ). Восстановление вегетативного баланса характеризовалось снижением значения LF/HF и количества медленных волн второго порядка кардиоритма ( $p > 0,05$ ).
15. Усовершенствованное этапное лечение пациенток с ОВЗОМТ обеспечило устранение клинических признаков воспаления у 95,6% пациенток ( $p < 0,001$ ), отсутствие рецидивов в течение года в 97,6% случаев, способствовало наступлению беременности у 93,7% обследованных, а также улучшило течение и исходы беременностей у 90% женщин. Эффективность лечения составила 96,7%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендовать внедрить в региональные программы по санитарно-эпидемиологическому контролю локальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей ОВЗОМТ, который целесообразно проводить не реже 1 раз в 3 года.

**I этап (стационарный)** - При поступлении пациенток с ОВЗОМТ показана комплексная инфузионная, дезинтоксикационная, антибактериальная, противопротозойная терапия (приказ МЗ РФ № 532н – N70.0; N71.0). Антибактериальными препаратами выбора с учетом локального мониторинга чувствительности выделенной доминантной флоры в Волгоградском регионе являются Левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно 5-7 дней, далее 0,5 г 1 раз в сутки перорально + Амикацин 0,5 г 2 раза в сутки в/м 7 дней. Общая продолжительность антибиотикотерапии не менее 14 дней.

Со 2-х суток начала медикаментозной терапии целесообразно провести сочетанное воздействие влагилицной лазеромагнитотерапии и

цветоритмотерапии. Лазерно-магнитное воздействие осуществляется суммарной мощностью 7 мВт и магнитной индукцией 15 мТл синфазно, непрерывно. Светоимпульсная терапия (цветоритмотерапия) проводится мощностью 0-4, переключением - 3 сек, частотой модуляции 30 Гц, режим левого/правого стимулятора – прерывающийся, цвет – зеленый. Время воздействия составляет 10 минут. Количество процедур – 5-7.

**II этап (амбулаторный)** - После выписки из стационара на 5-7-й дни очередного менструального цикла рекомендуется ежедневно проводить внутриматочное орошение растворами озвученными низкочастотным ультразвуком. В качестве кавитирующего раствора используется бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) 3000 МЕ в 100 мл 0,9% NaCl (в 1-й и 5-й день). На 2-й, 3-й и 4-й день в случае бактериальной контаминации кавитируется раствор Дерината 5 мл в 100 мл 0,9% NaCl. При наличии бактериально-вирусной контаминации осуществляется кавитация Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинином (Имунофан) 50 мкг в 100 мл 0,9% NaCl. Частота ультразвуковых колебаний 25 кГц, уровень ультразвуковых колебаний – 50-70 единиц, объем инфузии 200-300 мл. Длительность процедуры 3-4 минуты. Количество процедур -5.

Для оценки эффективности лечения на 7-10-й день последующего менструального цикла целесообразно проведение УЗИ органов малого таза с доплерометрией, кольпоскопии с цитологическим исследованием цервикального канала, пайпель-биопсии эндометрия с морфологическим, микробиологическим и иммунногистохимическим исследованием.

При наличии кольпоскопических и цитологических признаков вялотекущего цервицита (на фоне отсутствия выраженной контаминации условно-патогенной флорой или отсутствия роста флоры в бактериологическом посеве из цервикального канала) в первую фазу следующего за кавитационной терапией менструального цикла обосновано проведение курса лазерного фотофореза бальнеологическим средством, содержащим сульфидные соединения (например: «Эльтон», грязь мертвого моря, грязь «Тинакская»). После обработки экзоцервикса бальнеологическим средством проводится его облучение внутривполостным лазерным излучателем. Время воздействия 3 минуты, длина волны 0,9 мкм, импульсная мощность 5 Вт, частота следования импульса 600 Гц. Количество процедур – 10.

По окончании лечения на 5-7 день следующего менструального цикла целесообразно провести кольпоскопию с цитологическим исследованием цервикального канала.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **публикации в изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Бурова Н.А., Лемякина Е.В., Жаркин Н.А., Гумилевский Б.Ю. Опыт применения лазерного фотофореза бальнеологического средства "Эльтон" в комплексном лечении неспецифических цервицитов у нерожавших женщин // Медицинский альманах. - 2013. - № 6 (30). - С. 87-89.

2. Бузова Н.А., Лемякина Е.В., Жаркин Н.А. Значение природных преформированных факторов в лечении и реабилитации больных с хроническим неспецифическим цервицитом // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2013. - № 3 (39). - С. 41-44.
3. Бузова Н.А., Жаркин Н.А., Кравченко Т.Г. Пелоидотерапия в реабилитации пациенток после апоплексии яичника // Акушерство и гинекология.- 2014. - № 6. - С. 83-87.
4. Бузова Н.А. Возможности коррекции хронических заболеваний гениталий, ассоциированных с ВПЧ // Вестник последипломного медицинского образования. - 2015.- № 4.- С. 49-50.
5. Бузова Н.А., Жаркин Н.А., Лемякина Е.В. Эффективность комплексной терапии пациенток с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2015.- № 2 (46).- С. 41-44.
6. Бузова Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Медицинский альманах.- 2016. - № 5 (45).- С. 76-79.
7. Бузова Н.А., Жаркин Н.А., Клаучек С.В., Лемякина Е.В., Барина И.А., Фролова А.С. Значение преформированных факторов воздействия в восстановлении вегетативной регуляции пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - № 4 (64). - С. 21-24.
8. Бузова Н.А., Жаркин Н.А., Ярыгин О.А. Особенности микробного пейзажа и его антибиотикорезистентности у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Волгоградском регионе // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 2 (62). С. 56-58.
9. Бузова Н.А., Жаркин Н.А. Динамика иммунологического профиля у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных вариантах лечения // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 5. -С. 81.
10. Бузова Н.А., Солтыс П.А., Жаркин Н.А., Селихова М.С., Свиридова Н.И., Белан Э.Б. Динамика сывороточного уровня провоспалительных цитокинов у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на ранних сроках консервативного лечения // Инфекция и иммунитет. - 2019.г- Т. 9. № 3-4. - С. 612-616.
11. Бузова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Русский Медицинский Журнал. Мать и дитя.- 2019.- Т. 2. № 1. - С. 10-15.
12. Бузова Н.А., Сердюков С.В., Садовская К.А., Жаркин Н.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне различных вариантов лечения // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2019.- Т. 6. № 1. -С. 27-31.
13. Бузова Н.А., Жаркин Н.А., Аболонина О.В., Свиридова М.А., Селезнева Т.А. Влияние влагиалищной лазеромагнитной терапии на клиническое течение

- острых воспалительных заболеваний органов малого таза и функциональное состояние эндотелия // *Акушерство и гинекология*. -2019.- № 8. -С. 127-133.
14. Булова Н.А, Заболотнева К.О., Аболонина О.В., Ярыгин О.А., Шатилова Ю.А., Жаркин Н.А. Восстановление рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием физических факторов воздействия // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. -2019.- № 4 (72). -С. 138-140.
15. Булова Н.А., Аболонина О.В., Шумакова Н.И., Жаркин Н.А. Отдаленные результаты применения комплексной восстановительной физиотерапии в лечении воспалений женских половых органов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. - №6 (19). –С.51-57.

#### **публикации в других изданиях**

16. Булова Н.А. Природные и преформированные факторы озера "Эльтон" в лечении и реабилитации больных с гинекологической патологией / Жаркин Н.А., Гнутова С.В., Симонян А.В., Щетинина Т.А., Булова Н.А. // В книге: *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России*. Редколлегия: главный редактор: Г.Т. Сухих; редакторы: В.Н. Серов, И.А. Аполихина. - 2008. - С. 355-356.
17. Булова Н.А., Шатилова Н.В., Аболонина О.В. Опыт лечения хронических цервицитов у нерожавших женщин с применением фонофореза бальнеологического средства «Эльтон» // *Журнал практического врача акушера-гинеколога*. -Волгоград -2010. - №1. - С.8
18. Булова Н.А., Оценка эффективности сочетанного действия бальнеотерапии и лазеропунктуры в лечении больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки / Жаркин Н.А., Симонян А.В., Булова Н.А., Шатилова Н.В., Прохвятилов С.А., Плетнева И.В. // *Журнал практического врача акушера-гинеколога- Волгоград- 2010. -№1. - С.48*
19. Булова Н.А. Применение фотофореза бальнеологического средства «Эльтон-гель» в комплексном лечении больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки / Жаркин Н.А., Симонян А.В., Булова Н.А., Прохвятилов С.А., Плетнева И.В. // *Научно-практический журнал «Нелекарственная медицина» - Санкт-Петербург – 2010. -№1. - С.32*
20. Булова Н.А. Комплексное лечение неспецифических цервицитов у нерожавших женщин / Жаркин Н.А., Лемякина Е.В., Булова Н.А. // *Лекарственный вестник*.- 2012. -Т. 6. № 8 (48). - С. 35-39.
21. Булова Н.А. Профилактика инфекционных осложнений у пациенток с гистероскопией / Селихова М.С., Булова Н.А., Белан Э.Б., Дмитриенко Г.А., Кузнецова О.А. // *Лекарственный вестник*.- 2012. -Т. 6. № 8 (48). - С. 40-43.
22. Булова Н.А. Роль преформированных факторов в лечении хронического неспецифического цервицита / Лемякина Е.В., Жаркин Н.А., Булова Н.А. // *Лекарственный вестник*. -2013. -Т. 7. № 4 (52).- С. 36-39.
23. Булова Н.А. Особенности цитокинового спектра крови пациенток с хроническим неспецифическим цервицитом / Лемякина Е.В., Гумилевский Б.Ю., Жаркин Н.А., Булова Н.А. // В книге: *Национальный и международный*

- опыт охраны репродуктивного здоровья девочек. Сборник тезисов.- 2013. - С. 100-101.
24. Булова Н.А. Медицинская реабилитация пациенток с хроническим неспецифическим цервицитом, основанная на иммуногенетических критериях / Лемякина Е.В., Жаркин Н.А., Гумилевский Б.Ю., Булова Н.А. // Прикладные информационные аспекты медицины. -2013. -Т. 16. № 2. - С. 102-107.
  25. Булова Н.А. Некоторые иммунологические аспекты течения ВЗОМТ у женщин / Базарова З.Н., Булова Н.А. // Инновационные технологии в науке и образовании. - 2016.- № 1-1 (5).- С. 61-63.
  26. Булова Н.А. Преформированные факторы воздействия в комплексном лечении больных воспалительными заболеваниями придатков матки / Базарова З.Н. // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Под редакцией В.И. Петрова. - 2016.- С. 350.
  27. Булова Н.А., Жаркин Н.А. Восстановление вегетативной регуляции у женщин с ВЗОМТ с помощью цветоритмотерапии // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины: материалы Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 6-7 октября 2016 г.). – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ. - 2016. - С.58-59
  28. Булова Н.А Роль фотофореза бальнеологического средства "Эльтон-гель" в восстановлении клеточного и гуморального иммунитета при хроническом эндометрите / Н.А. Булова, Е.В. Лемякина, А.И. Путнина // В сборнике: Актуальные вопросы современной науки. Сборник статей по материалам VII международной научно-практической конференции (8 ноября 2017г., г. Минск). В 3ч. Ч.3 / – Уфа: Изд. Дендра. - 2017. - С.92-96
  29. Булова Н.А., Путнина А.И., Жаркин Н.А. Влияние фотофореза бальнеологического средства "Эльтон-гель" на состояние клеточного и гуморального иммунитета при неразвивающейся беременности // В сборнике: Иммунологические, тромбофилические и гематологические аспекты развития акушерской и перинатальной патологии. Сборник трудов международной научно-практической конференции. - 2017. - С. 6-10.
  30. Булова Н.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток волгоградского региона / Булова Н.А., Жаркин Н.А., Ярыгин О.А., Лемякин Е.В., Шатилова Н.В., Путнина А.И. // Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5-6 октября 2017 г.). – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ. 2017.- С. 29-30.
  31. Булова Н.А. Иммуно-микробиологическая характеристика цервиковагинальной микробиоты пациенток с сочетанием бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний органов малого таза / Марушкина О.И., Булова Н.А., Жаркин Н.А. // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. - 2018. - С. 122-124.
  32. Rehabilitation of endometrial receptivity in patients with different morphological types of chronic endometritis. Burova NA, Zabolotneva KO, Zharkin NA. SOJ

Gynecol Obstet Womens Health. 2018.- 4(2). – P. 1-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2381-2915/4/2/00137>

33. Бузова Н.А. Профилактика спайкообразования у пациенток с внутриматочными синехиями после гистерорезектоскопии / Бузова Н.А., Путнина А.И., Жаркин Н.А., Элбакян К.Ш., Барина И.А. // Лекарственный вестник. 2018.- Т. 12. № 3 (71).- С. 7-10
34. Бузова Н.А. Распространенность внутриматочных синехий у женщин Волгоградского региона (клинико-морфологические особенности) / Базарова З.Н. // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Волгоград.- 2018. - С. 5-6.
35. Бузова Н.А. Реабилитация рецепторного аппарата эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом / Науменко Т.С., Баннова О.С., Пудовкина Г.В. // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Волгоград, 2018. - С. 22-23.
36. Бузова Н.А. Опыт применения бальнеотерапии в городской женской консультации / Марушкина О.И., Жаркин Н.А., Бузова Н.А., Копань С.В., Жаркина Е.Н., Кравченко Т.Г. // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. г. Астрахань -2018. - С. 125-126.
37. Бузова Н.А., Жаркин Н.А. Влияние аппаратной физиотерапии на функцию эндотелия пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза // Тезисы XII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». 7-10 сентября 2019- г. Сочи. - С.57-58
38. Бузова Н.А. Эффективность преформированных факторов воздействия в профилактике спайкообразования у пациенток с внутриматочными синехиями после гистерорезектоскопии / Жаркин Н.А., Бузова Н.А., Путнина А.И., Трубаева Д.С. // XXV Юбилейный всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». 2-4 апреля, 2019г.- г. Москва - Сборник тезисов. С. 57-58
39. Бузова Н. А. Влияние комплексной физиотерапии на гемодинамические показатели и функцию эндотелия у пациенток с острыми воспалениями в органах малого таза / Бузова Н. А., Жаркин Н.А., Аболонина О.В., Прохвятилов С.А., Науменко Т.С. // Актуальные вопросы современной медицины: материалы IV международной научно-практической конференции Прикаспийских государств. – Астрахань: Издательство Астраханского ГМУ. - 2019.- С. 88-90.
40. Бузова Н. А. Эффективность комплексной аппаратной физиотерапии в восстановлении рецептивности эндометрия у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Бузова Н.А., Жаркин Н. А., Заболотнева К.О., Аболонина О.В., Прохвятилов С.А. // Актуальные вопросы современной медицины: материалы IV международной научно-практической конференции Прикаспийских государств. – Астрахань: Издательство Астраханского ГМУ. - 2019. - С. 90-92.

41. Бурова Н.А. Способ лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста: медицинская технология для врачей акушеров-гинекологов / сост. Бурова Н.А., Жаркин Н.А., Прохвятилов С.А., Аболонина О.В., Лемякина Е.В., Ярыгин О.А. - Волгоград.: «Абсолют», 2019. – 16 с.

#### патент

1. Способ лечения подострых и хронических неспецифических цервицитов нерожавшим женщинам, включающий курс лазерного фотофореза с применением бальнеологического средства "Эльтон"-гель: патент на изобретение RU № 2495689 С2; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.10.2013 г. МПК А61N 5/067 (2006.01) А61М 31/00 (2006.01) А61К 35/02 (2006.01) А61К 35/10 (2006.01) А61Р (2006.01) / Лемякина Е.В., Жаркин Н.А., Бурова Н.А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. - №2011133262/14; заявл. 08.08.2011; опубл. 20.10.2013. – Бюл. № 29.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HADS- госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии

iNOS- ингибируемая эндотелиальная NO синтаза

IR-индекс резистентности

iSAM - молекула межклеточной адгезии

MPQ - Мак-Гилловский болевой опросник

NO - оксид азота

PI - пульсационный индекс

S/D систоло-диастолическое отношение.

AMP - антимикробная резистентность

ВАШ - миллиметровая визуальная аналоговая шкала

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВНС – вегетативная нервная система

BCR - вариабельности сердечного ритма

ДЭК- десквамированные эндотелиоциты

ИГХ - иммунногистохимическое исследование

ИППП- инфекции, передающиеся половым путем

КИГ - кардио-интервалография

НЧУЗ – низкочастотный ультразвук

ПА - плечевая артерия

ПОВД - постокклюзионная вазодилатация

ПЭГ - полимер полиэтиленгликоля

ПЭПЛ – психоэмоциональный профиль личности

РГ-реактивная гиперемия

РИБ - сумма порядковых номеров дескрипторов в субклассах.

СМТ - Синусоидальные модулированные токи

СРБ - С - реактивный белок

ФВ - фактор Виллибранта

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС - центральная нервная система

ЧВД - число выбранных дескрипторов

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭТ1-Эндотелин -1

ЭЭГ- электроэнцефалограмма